TITRES

et

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

du

Dr. PASTEUR VALLERY-RADOT

MÉDECIN DES HOPITAUX DE PARIS.

TITRES SCIENTIFIQUES

Interne des Hôpitaux de Paris, Lauréat du concours.

Docteur en Médecine.

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Lauréat de la Faculté de médecine (Prix de thèse :Médaille d'argent)

Lauréat de l'Académie de médecine (Prix Ferdinand Dreyfous 1919)

Médaille d'argent des épidémies (1914)

Membre de la Société de Pathologie exotique.

ENSEIGNEMENT

Enseignement clinique à la Clinique médicale de l'Hôpital Cochin.

TITRES MILITAIRES

Service militaire (1905-1906). Réformé en 1908.

Engagé volontaire en août 1914.

3ème Section d'Infirmiers militaires (9 Août 1914).

Médecin auxiliaire (août 1914).

17e Régiment d'infanterie (26 Août 1914).

Laboratoire de la Xe Armée (29 Octobre 1914).

Médecin aide-major de 2è classe (mai 1915).

31e bataillon de chasseurs à pied (4 Juin 1915).

Evacué pour fièvre typhoïde sur un hôpital du front (26 Décembre 1915).

Laboratoire de la VIe Armée (30 Mai 1916).

295e régiment d'infanterie (26 mai 1917).

Médecin aide-major de 1ere classe (août 1917).

Hospitalisé à Paris (29 Novembre 1917).

Mission antipaludique à l'Armée de l'Afrique du Nord (15 Juillet 1918)

G.M.P. (18 février 1919).

Démobilisé (19 mars 1919).

Croix de guerre (Citation à l'ordre du 295e régiment d'infanterie):

"Engagé volontaire pour la durée de la guerre. Médecin de haute valeur, a servi successivement au 17e régiment d'infanterie et au 31e bataillon de chasseurs où il s'est distingué par son courage et son entrain en 1915 en Artois, à Notre-Dame de Lorette. Evacué à la suite de maladie grave, a demandé à revenir sur le front. A de nouveau fait preuve, au 295e Régiment d'infanterie, du plus grand dévouement, prodiguant ses soins aux blessés dans les points les plus exposés.

==========

LISTE CHRONOLOGIQUE

DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

===========

1. Anémie et hémolysine chez un tuberculeux. Gaz. des Hôp. 22 Juin 1911. (En collaboration avec M. Macaigne).

2. Forme intermédiaire entre les ictères hémolytiques acquis et les ictères hémolytiques congénitaux. Gaz.des hôp. 15 Juillet 1911. (En collaboration avec M.Macaigne)

3. Un cas d'ectrodactylie et de syndactylie bilatérales et symétriques chez une jeune Saharienne. Revue anthropologique, septembre 1911.

4. Sur un cas d'ascite lactescente graisseuse. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. séance du 20 Octobre 1911. (En collaboration avec M. Macaigne).

5. Rétrécissement congénital de l'artère pulmonaire. Diabète pancréatique. Mort à cinquante sept ans. Bull. de la Soc. anat. novembre 1911.

6. Recherches sur les hémolysines. Equilibre hémolytique. Gaz. des Hôp. 7 Décembre 1911. (En collaboration avec M. Macaigne).

7. Arthropathie à type tabétique du genou, avec signe d'Argyll et lymphocytose rachidienne, sans aucun autre symptôme de tabès. Soc. de neurol. séance du 7 décembre 1911. (En collaboration avec M. de Massary)

8. Paralysie saturnine généralisée, ayant débuté par le type brachial, avec lymphocytose rachidienne. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. séance du 19 janvier 1912. (En collaboration avec M. de Massary).

9. Maladie osseuse de Paget (Présentation du squelette). Bull. de la Soc. anat. février 1912. (En collaboration avec M. de Massary).

10. Néphrite chronique avec azotémie progressive. Valeur pronostique de l'azotémie. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. séance du 1er Mars 1912. (En collaboration avec M. de Massary).

11. Etalon hémolysinimétrique. Paris médic., mars 1912, p.425. (En collaboration avec M. Macaigne).

12. De la contracture dans la maladie de Friedreich. Soc. de Neurol., séance du 25 Avril 1912. (En collaboration avec M. Souques)

13. Un cas d'hémophilie sporadique avec anémie mortelle. Etude hématologique et anatomo-pathologique. Injections de peptone de Witte. Arch. des mal. du coeur, des vaisseaux et du sang, octobre 1912. (En collaboration avec M. de Massary).

14. Gros infarctus hémorragique du myocarde sans aucun signe clinique. Bull. de la Soc. anat., octobre 1912 (En collaboration avec M. Macaigne)

15. Faux rétrécissement mitral dans l'insuffisance aortique et la symphyse du péricarde. Sa pathogénie, Bull. de la Soc. anat., octobre 1912. (En collaboration avec M. Macaigne).

16. Du traitement des crises gastriques tabétiques par l'élongation du plexus solaire. Soc. de Neurol., séance du 7 Novembre 1912 (En collaboration avec M.Souques).

17. Sur l'histo-microbiologie des néphrites syphilitiques C.R. de la Soc. de Biol., séance du 14 décembre 1912. (En collaboration avec MM. Le Play et Sézary.)

18. Notes sur l'épidémie de choléra de Constantinople de novembre-décembre 1912. Gaz. des Hôp. 21 janvier 1913. (En collaboration avec M. P-L Simond).

19. Réaction de Wassermann dans la maladie osseuse de Paget. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp., séance du 24 janvier 1913. (En collaboration avec MM. Souques et Barré).

20. Un cas d'atrophie musculaire Aran-Duchenne d'origine syphilitique. Soc. de Neurol., séance du 6 mars 1913. (En collaboration avec M. Souques)

21. Notes sur le choléra à Constantinople et en Thrace de 1910 à 1913. Bull. de la Soc. de path. exotique, VII, n° 4 1914. (En collaboration avec M. P-L. Simond).

22. Variations du taux de l'urée sanguine chez les brightiques azotémiques sous l'influence de l'ingestion de chlorure de sodium, C.R. de la Soc. de Biol., séance du 9 Mai 1914.

23. Un cas d'empoisonnement aigu par le sel d'oseille. Azotémie passagère. Examen radioscopique de l'estomac. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. séance du 29 mai 1914. (En collaboration avec MM Flandin et Brodin).

24. Le pronostic au cours des néphrites chroniques par le seul dosage de l'urée dans le sang. Recherches sur la constante uréo-sécrétoire d'Ambard. Presse méd., 30 mai 1914. (En collaboration avec MM. Widal et André Weill.)

25. Le rythme en échelons de la rétention chlorurée. C.R. de la Soc. de Biol., séance du 13 Juin 1914.

26. Un cas de méningite cérébro-spinale à paraméningocoques. Sérothérapie. Guérison. Bull. et Mém. de la Soc. méd., des Hôp., séance du 26 Juin 1914. (En collaboration avec M. Brodin).

27. Recherches sur les épreuves d'élimination comparée de l'iodure et du lactose dans l'étude des néphrites. Semaine médic., 15 Juillet 1914. (En collaboration avec M. F.Widal.)

28. L'épreuve de la phénolsulfonephtaléine. Parallélisme avec l'étude de l'excrétion de l'urée chez les brightiques. Presse médicale, 25 juillet 1914. (En collaboration avec MM. F.Widal et André Weill.)

29. Différenciation pratique du bacille d'Eberth, du paratyphique A. du paratyphique B, par un seul milieu: le gélo-gluco-plomb. Presse méd. 25 Octobre 1915.(En collaboration avec M. P.-P. Lévy).

30. Remarques sur la technique de l'agglutination des bacilles typhiques et paratyphiques. Ann. de méd., sept.-oct. 1916. (En collaboration avec M.P.-P.Lévy).

31. Absence ou diminution momentanée de l'agglutinabilité de certains bacilles typhiques ou paratyphiques après leur isolement de l'organisme. Ann. de méd., sept.-oct. 1916. (En collaboration avec M. P.-P. Lévy.)

32. Etude physiopathologique et thérapeutique d'un cas d'urticaire géante. Anaphylaxie et anti-anaphylaxie alimentaires. Presse méd., 23 novembre 1916. (En collaboration avec M. Pagniez.)

33. Réactions sanguines multiples dans un cas d'accidents sériques: leucocytose avec mononucléose, précipitines, hémolysines, azotémie et troubles de la coagulation.- Remarques cliniques et hématologiques sur les accidents sériques. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp., séance du 8 décembre 1916.

34. Elimination chlorurée dans deux cas de béribéri à forme oedémateuse. Ann. de méd., janv.-fév. 1917. (En collaboration avec M. Pagniez).

35. Culture des bacilles typhiques et paratyphiques sur sérum humain. C.R. de la Soc. de Biol., séance du 17 février 1917. (En collaboration avec M. Pagniez.)

36. Remarques sur les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes chez les vaccinés et les non-vaccinés, d'après la statistique d'un service de typhoïdes (juil.-nov. 1916) Ann. de méd., mai-juin 1917. (En collaboration avec M. Pagniez).

37. Etude par la méthode graphique d'un cas d'aréflexie tendineuse. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp., séance du 6 juillet 1917. (En collaboration avec M.Pagniez)

38. L'azotémie initiale. Son pronostic. Presse méd., 3 décembre 1917. (En collaboration avec MM. F. Widal et André Weill.)

39. Rythme en échelons de la rétention chlorurée. Presse médic., 14 mars 1918.

40. Paratyphoïde A compliquée au ler septénaire d'aphasie et de manoplégie droite, épilepsie tardive consécutive. Ann. de méd., mars-avril 1918. (En collaboration avec M. Pagniez).

41. Néphrites épithéliales et interstitielles d'origine expérimentale. Azotémie. C.R. de la Soc. de Biol., séance du 11 mai 1918.

42. Les étapes de l'azotémie dans le mal de Bright. Presse médic., 23 mai 1918. (En collaboration avec MM.F.Widal et André Weill.)

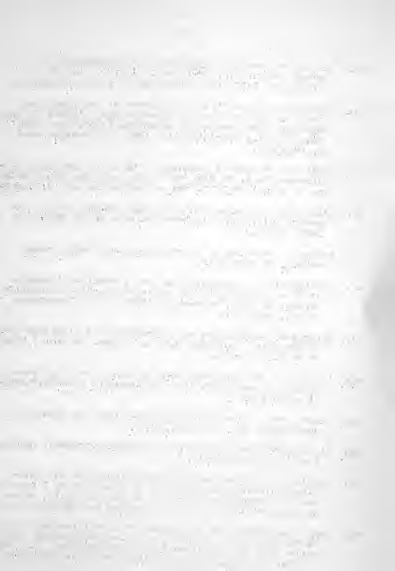
43. Etudes sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. Th. de Paris, 1918.

44. El funcionalismo renalien las nefritis cronicas. Laboratorio, septembre 1918.

45. Parallélisme entre la résistance globulaire aux solutions chlorurées sodiques et la dimension de l'hématie chez les mammifères. C.R. de la Soc. de Biol., séance du ler Mars 1919. (En collaboration avec M.Lhéritier).

46. Etude comparative de la résistance globulaire aux solutions chlorurées sodiques et de la dimension de l'hématie chez les vertébrés à hématies nucléées. C.R. de la Soc. de Biol., séance du ler mars 1919. (En collaboration avec M. Lhéritier.

47. Les méthodes actuelles d'exploration du fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. Gaz. des Hôp. 29 mars et 5 avril 1914.



48. Essai d'une thérapeutique préventive de certaines migraines. Presse méd., 3 avril 1919. (En collaboration avec MM. Pagniez et Nast.)

49. Etude sur la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique des bovins en Algérie. C.R. de la Soc. de Path. exot., séance du 9 avril 1919. C.R. de la Soc. de Biol. séance du 12 avril 1919. (En collaboration avec M. Lhéritier).

50. Nouvelles observations d'anti-anaphylaxie digestive. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. séance du 6 Juin 1919 (En collaboration avec M. Pagniez).

51. La pathologie rénale depuis 1914. Paris médic., 2 août 1919 (En collaboration avec M. Grégoire).

52. Anaphylaxie à l'antipyrine après une longue phase de sensibilisation. Désensibilisation. Cte Rendu de l'Acad. des sciences; séance du 12 Janvier 1920. Presse méd., 4 février 1920.

53. Diagnostic et pronostic de l'azotémie dans les néphrites chroniques. La Médecine, Mars 1920.

Comptes Rendus dans le Paris Médical et articles divers.

Etudes sur le Rein.

I

ETUDES SUR LA RETENTION CHLORUREE.

Le "Rythme en échelons de la Rétention chlorurée".

Le rythme en échelons de la rétention chlorurée C.R. de la Soc. de Biol., séance du 13 Juin 1914.

Rythme en échelons de la rétention chlorurée. Presse médic., 14 mars 1918.

Etudes sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques, Th. de Paris, 1918.

Les méthodes actuelles d'exploration du fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. Gaz. des Hôp., 29 mars et 5 avril 1914.

Depuis plusieurs années, nous nous sommes attaché à pénétrer le mécanisme de la rétention chlorurée. En suivant longuement une série de néphritiques aux formes les plus diverses, nous avons pu observer que cette rétention chlorurée ne s'effectue pas au hasard, qu'elle obéit à une loi: elle s'effectue suivant un rythme constant qui n'est que la reproduction ou l'exagération d'un phénomène normal; il n'existe de différences que dans les modalités du rythme. Déchloruré, puis chloruré, l'organisme procède par échelons successifs et progressifs pour atteindre ou essayer d'atteindre son équilibre chloruré. En examinant la courbe des échelons au moment de la chloruration, il est possible de suivre le degré de perméabilité du rein aux chlorures.

Voici la technique que nous avons utilisée:

Après déchloruration, l'équilibre de poids et de chlorures ayant été atteint, nous faisons ingérer quotidiennement au malade 10 gr. de NaCl, en plus du régime déchloruré, contenant 1 gr.50 de NaCl. Nous avons pu distinguer ainsi, dans les diverses variétés de néphrites chroniques, quatre types d'élimination que nous allons passer en revue (voir fig. page 10)

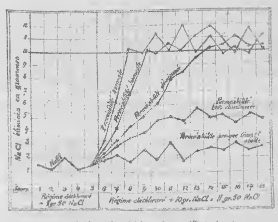


Schéma des différents types d'élimination.

1° ELIMINATION EN ECHELONS DE TROIS A QUATRE JOURS: LE REIN, PAR ECHELONS PROGRESSIFS, ATTEINT EN 3 OU 4 JOURS UNE ELIMINATION ETALE DE 10GRAMMES ENVIRON. DANS CE CAS, LA PERMEABILITE EST NORMALE.

Comme l'avaient déjà montré MM. Widal et Javal et comme nos recherches l'ont confirmé, l'organisme normal déchloruré puis chloruré met 3 ou 4 jours pour atteindre son équilibre chloruré.

On soumet le sujet à un régime fixe, exactement pesé, iso-hydrique et déchloruré, renfermant approximativement 1 gr.50 de NaCl. Dans les premiers jours, on constate une élimination de chlorures supérieure à la quantité de chlorures ingérée et le poids baisse par suite de l'élimination d'eau que détermine la déchloruration.

Lorsque le poids est fixe et que la quantité des chlorures quotidiennement éliminée correspond à la quantité de chlorures absorbée, on fait ingérer au sujet chaque jour



10 grammes de chlorures en plus de l'alimentation déchlorurée qui contient 1 gr.50 de chlorures. Pendant deux ou trois jours, l'organisme retient une partie des chlorures ingérés et la quantité de chlorures retenue est progressivement décroissante, de sorte que l'élimination augmente chaque jour, formant des échelons progressifs. Le troisième jour ou le quatrième jours au plus tard, le dernier échelon est gravi, l'équilibre chloruré est atteint, le rein élimine la totalité des chlorures ingérés (10 à 12 grammes).

Pendant la durée de ces échelons, l'organisme a retenu 10 à 16 grammes de chlorures et le poids a augmenté de 1 à 2 Kilos.

A partir du moment où l'équilibre chloruré est atteint, le rein élimine chaque jour une quantité de chlorures sensiblement égale à celle qui est ingérée, l'élimination se fait en plateau; le poids reste à peu près stationnaire.

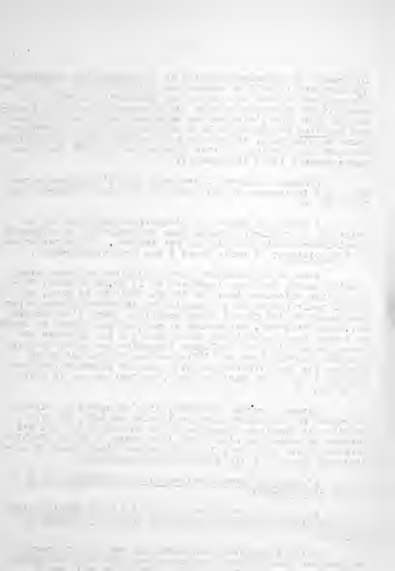
Nous avons considéré que l'équilibre chloruré était atteint quand, pour une ingestion de 11 gr.50 de NaCl, l'élimination chlorurée était de 10 gr. environ; il faut, en effet, tenir compte de la quantité de chlorures éliminés par les sueurs et les fèces; cette quantité, comme l'ont montré MM. Widal et Javal, est minime et ne doit pas entrer en ligne de compte dans la pratique quand il n'y a pas diarrhée séreuse, mais elle peut expliquer néanmoins une partie des variations journalières de l'élimination. L'élimination en plateau est une élimination qui, pour une alimentation comprenant 11 gr.50 de NaCl par jour, se fait autour du chiffre de 10 gr.

Après le régime chloruré, si l'on soumet le sujet à un régime ne contenant plus que 1 gr.50 de NaCl, le rein élimine par échelons descendants les chlorures qui ont été retenus au moment où s'est fait le passage du régime déchloruré au régime chloruré; le poids baisse d'une quantité sensiblement égale à celle dont il avait augmenté.

L'organisme normal retient donc constamment 10 à 15 gr. de chlorures.

La rétention chlorurée existe à l'état physiologique et l'organisme opère cette rétention suivant un rythme en échelons.

Cette élimination chlorurée suivant le type normal se constate souvent dans les néphrites, même dans les néphrites azotémiques. Elle donne une preuve nouvelle de la dissociation possible des rétentions chlorurée et azotée.



Exemple d'élimination normale : Néphrite albuminurique :

Dates	Poids	Urine par jour.	Chlorures éliminés		Chlorures ingérés
			pour 1.000	par jour	
15 déc.	67^{k}100	1 800^{cc}	0^{g}81	1^{g}45	1^{g}50
16 déc.	66^{k}975	1 800^{cc}	0^{g}58	1^{g}04	1^{g}50
17 déc.	67^{k}200	2 300^{cc}	0^{g}70	0^{g}91	1^{g}50
18 déc.	68^{k}225	1 430^{cc}	2^{g}69	3^{g}84	11^{g}50
19 déc.	68^{k}700	1 820^{cc}	4^{g}79	8^{g}71	11^{g}50
20 déc.	68^{k}200	2 160^{cc}	5^{g}61	12^{g}11	11^{g}50
21 déc.	68^{k}300	1 720^{cc}	6^{g}55	11^{g}26	11^{g}50

*
* *

2° ELIMINATION EN ECHELONS PROLONGES: LE REIN MET PLUS DE 4 JOURS POUR PARVENIR A L'ELIMINATION DE 10 GRAMMES. DANS CE CAS, LA PERMEABILITE EST DIMINUEE.-

La même technique que précédemment permet de mettre en évidence ce mode de rétention.

Un brightique est soumis à un régime déchloruré contenant 1 gr.50 de NaCl par jour. Après quelques jours, le poids devient stationnaire et les chlorures ingérés et éliminés s'équilibrent. Si le sujet était oedémateux, il est indispensable d'attendre, avant de faire la chloruration, que les oedémes aient complètement disparu et que le poids se soit stabilisé depuis plusieurs jours.

On fait ingérer ensuite au malade quotidiennement 10 grammes de NaCl en plus de son alimentation sans sel. Si le rein a un certain degré d'imperméabilité chlorurée, l'élimination des chlorures s'effectue en <u>échelons prolongés</u>: au lieu de mettre trois à quatre jours pour atteindre son nouvel équilibre chloruré, l'organisme met cinq, six, huit jours et même parfois davantage. Ces échelons sont progressifs, comme dans le type normal : le rein <u>s'entraîne</u> chaque jour un peu plus; il gravit lentement et progressivement des échelons de plus en plus élevés jusqu'au jour où l'élimination devient équivalente à l'ingestion quotidienne. A partir de ce moment, l'élimination se fait en plateau.



La rétention totale des chlorures pendant le stade des échelons est supérieure à 16 grammes. Le poids du sujet augmente de plusieurs kilogrammes; c'est seulement quand la rétention est accentuée que les oedèmes apparaissent; mais, même si des oedèmes se sont produits pendant le stade des échelons, le rein pourra éliminer au stade du plateau la quantité quotidienne des chlorures absorbés; on peut donc voir, à cette période, un sujet oedémateux dont l'élimination chlorurée est égale à l'ingestion et dont les oedèmes n'augmentent pas malgré un régime salé.

D'autres fois, malgré une forte rétention de chlorures, le poids du malade pendant le stade des échelons ne varie pas ou varie peu. Il s'agit de rétentions chlorurées sèches, sur lesquelles Ambard a le premier attiré l'attention. Ce qu'il faut donc suivre dans cette épreuve, c'est la courbe des chlorures, la courbe des poids pouvant ne pas lui être parallèle.

On voit que, même quand le rein n'est plus perméable normalement aux chlorures, l'élimination chlorurée s'opère suivant un rythme en échelons analogue au type normal. Seules diffèrent la durée des échelons et, par suite, la quantité de chlorures retenus.

Ce type d'élimination, que nous appelons en échelons prolongés, s'observe aussi bien chez les néphritiques ayant eu des oedèmes que chez les néphritiques n'ayant jamais présenté le moindre signe objectif d'imperméabilité chlorurée. Il en résulte qu'il n'est pas possible de conclure qu'un brightique a une perméabilité normale aux chlorures sous le prétexte qu'il n'a jamais été atteint d'oedème ou de préoedème; l'oedème représente seulement une phase accentuée de l'imperméabilité aux chlorures. Pour explorer la fonction chlorurée avec précision, il faut, de toute nécessité, faire l'épreuve de la chloruration; enfin, il ne faut pas se contenter, au cours de cette épreuve, d'observer si des oedèmes se manifestent ou si le poids augmente notablement, ce serait aller au devant d'une erreur d'interprétation puisque l'oedème peut ne pas apparaître et l'augmentation de poids peut même faire défaut avec une rétention très accentuée; il faut établir le bilan quotidien des chlorures ingérés et des chlorures éliminés et prolonger cette recherche durant plusieurs jours.

Exemple : Néphrite aveo hypertension sans oedèmes :

Dates	Poids	Urine par jour	Chlorures éliminés pour 1 000	Chlorures éliminés par jour	Chlorures ingérés
24 juill.	58^{k}	$1\ 500^{cc}$	$0^{g}81$	$1^{g}21$	$1^{g}50$
25 juill.	$58^{k}100$	$1\ 500^{cc}$	$0^{g}81$	$1^{g}21$	$1^{g}50$
26 juill.	$58^{k}700$	$1\ 000^{cc}$	$1^{g}98$	$1^{g}98$	$1^{g}50$
27 juill.	$59^{g}300$	750^{ce}	$3^{g}27$	$2^{g}45$	$11^{g}50$
28 juill.	$59^{k}900$	800^{cc}	$5^{g}51$	$4^{g}40$	$11^{g}50$
29 juill.	$60^{k}700$	800^{cc}	$7^{g}96$	$6^{g}35$	$11^{g}50$
30 juill.	$61^{k}600$	800^{cc}	$10^{g}06$	$8^{g}05$	$11^{g}50$
31 juill.	$61^{k}900$	$1\ 200^{cc}$	$9^{g}59$	$11^{g}51$	$11^{g}50$
1er août	$61^{k}900$	$1\ 000^{cc}$	$10^{g}10$	$10^{g}10$	$11^{g}50$
2 août	$62^{k}250$	$1\ 200^{cc}$	$9^{g}02$	$10^{g}82$	$11^{g}50$
3 août.	$62^{k}275$	$1\ 200^{cc}$	$9^{g}59$	$11^{g}51$	$11^{g}50$

*
* *

3° ELIMINATION AVEC EBAUCHE D'ECHELONS: LE REIN, APRES PLUSIEURS JOURS D'ECHELONS PROGRESSIFS MAIS PEU MARQUES, SE MAINTIENT A UNE ELIMINATION AU-DESSOUS DE 10 GRAMMES. DANS CE CAS, LA PERMEABILITE EST TRES DIMINUEE.-

Ce type représente un mode de rétention plus accentué que le type précédent. Ici, le rein ne parvient pas, malgré tout son effort, à éliminer la totalité des chlorures ingérés quotidiennement. Le rythme en échelons s'observe encore, mais l'élimination, dans sa course ascendante vers la <u>ligne de plateau</u>, se trouve bloquée avant d'avoir atteint <u>l'échelon maximum</u>. Suivant sa capacité fonctionnelle, le rein parvient à éliminer 4, 6 ou 8 grammes; la <u>ligne de plateau réelle</u> est donc au-dessous de la <u>ligne de plateau idéale qui</u> doit correspondre à l'<u>ingestion quotidienne</u>.

Le poids augmente en raison directe de la rétention chlorurée et les oedèmes s'accumulent dans l'organisme, à moins que la rétention chlorurée se fasse suivant un type non hydropigène.



Exemple : Néphrite albuminurique, chlorurémique, avec poussée aiguë d'azotémie.

Dates	Poids	Urine par jour.	Chlorures éliminés pour 1.000	Chlorures éliminés par jour	Chlorures ingérés	
8 déc.	68^{k}	1 000^{cc}	0^{g}70	0^{g}70	1^{g}50	
9 déc.	67^{k}950	1 380^{cc}	0^{g}58	0^{g}80	1^{g}50	
10 déc.	68^{k}150	1 250^{cc}	0^{g}58	0^{g}72	11^{g}50	
11 déc.	68^{k}575	1 120^{cc}	0^{g}70	0^{g}78	11^{g}50	
12 déc.	69^{k}175	1 020^{cc}	0^{g}70	0^{g}71	11^{g}50	
13 déc.	69^{k}275	900^{cc}	1^{g}75	1^{g}57	11^{g}50	
14 déc.	69^{g}825	750^{cc}	2^{g}57	1^{g}92	11^{g}50	
15 déc.	70^{g}550	880^{cc}	3^{g}27	2^{g}87	11^{g}50	
16 déc.	71^{k}825	950^{cc}	3^{g}51	3^{g}33	11^{g}50	
17 déc.	73^{k}300	1 150^{cc}	3^{g}74	4^{g}30	11^{g}50	(1)
18 déc.		1 040^{cc}	4^{g}09	4^{g}25	11^{g}50	
19 déc.	75^{k}275	1 090^{cc}	4^{g}32	4^{g}70	11^{g}50	(2)
20 déc.	75^{k}425	1 280^{cc}	3^{g}51	4^{g}49	11^{g}50	

(1) Gros oedèmes des membres inférieurs.
(2) Oedèmes remontant jusqu'aux lombes.

*
* *

4° LE REIN NE PARVIENT A ELIMINER QU'UNE QUANTITE INFIME DE CHLORURES, SANS MEME EBAUCHER UN RYTHME EN ECHELONS- DANS CE CAS, LA PERMEABILITE EST PRESQUE COMPLETEMENT ABOLIE.

Ce type représente le terme le plus élevé de la rétention chlorurée. Il ne s'observe guère qu'aux phases ultimes du mal de Bright, à la période préagonique. Ici, l'imperméabilité aux chlorures est presque absolue; le rein n'est même plus capable d'ébaucher des échelons; pour une chloruration quotidienne de 11 gr. 50, il ne parvient à éliminer que 1 à 2 gr. de chlorures, parfois quelques centigrammes seulement. Le barrage rénal ne pouvant être forcé, les chlorures s'accumulent chaque jour davantage dans les tissus. Les oedèmes sont en proportion de la rétention chlorurée.



Exemple : Néphrite hypertensive chlorurémique et azotémique.

Dates	Poids	Urines	Chlorures éliminés		Chlorures ingérés
			p.1.000	par jour	
	Kil.	c.c.	gr.	gr.	gr.
12 Janv.1914	61,550	610	"	"	"
13 –	62,950	230	0,23	0,05	11,50
14 –	64,300	680	0,23	0,15	11,50
15 –	65,200	220	0,23	0,05	11,50
16 –	65,750	560	0,23	0,12	11,50
17 –	66,600	200	0,23	0,04	11,50 (oedèmes des membres in-
18 –	66,975	300	0,23	0,06	11,50 férieurs.
19 –	68,300	410	0,23	0,09	11,50
20 –	69,725	570	0,23	0,13	11,50
21 –	70,400	650	0,23	0,14	11,50
22 –	72.175	220	0,23	0,05	11,50
23 –	72.125	"	0,46	"	11,50
24 –	"	310	0,35	0,10	11,50

Il y a lieu de remarquer que, pendant dix jours consécutifs,le rein élimina avec une régularité remarquable 0 gr.23 de NaCl par litre. C'était, semble-t-il, la quantité maxima que pouvaient éliminer les cellules rénales. Les deux derniers jours seulement l'élimination atteignit quelques centigrammes de plus. La rétention des chlorures était donc presque absolue.

Il n'est pas d'observation plus typique ; nous avons assisté ici à l'agonie de la fonction chlorurée du rein.

---

*

* *

CONCLUSION

LE RYTHME EN ECHELONS EST LA LOI DE LA RETENTION CHLORUREE.

Elimination en échelons normaux;
Elimination en échelons prolongés;
Elimination avec ébauche d'échelons;
Elimination presque nulle, étale:

Ces quatre termes permettent de suivre tous les degrés de la perméabilité du rein aux chlorures.

L'épreuve de la chloruration succédant à un régime



déchloruré est le seul moyen de rechercher avec précision la perméabilité du rein aux chlorures. Nombreux sont les brightiques qui n'ont présenté au cours de leur maladie aucun oedème périphérique ou viscéral et qui cependant ont une tare de la fonction chlorurée de leur rein. Se fonder uniquement sur les oedèmes et sur les variations de poids, indices du préoedème, pour juger la fonction chlorurée, est suffisant dans la pratique journalière; mais, pour étudier minutieusement l'élimination des chlorures, il est nécessaire de pratiquer l'épreuve de la chloruration et de l'interpréter suivant le mode que nous avons indiqué.

Il est illusoire, ainsi qu'on le fait couramment, d'apprécier la rétention chlorurée en donnant à ingérer au malade un jour seulement 10 grammes de chlorures dont on recherche l'élimination dans les urines des vingt-quatre ou trente-six heures suivantes. L'épreuve de la chloruration doit être poursuivie longuement et interprêtée suivant la règle des échelons. Elle permet de déceler un trouble d'élimination dans des cas où les autres épreuves du fonctionnement rénal restent muettes. Parfois, chez les hypertendus, c'est par cette seule épreuve qu'il nous a été possible de mettre en évidence la lésion rénale.

Elle doit donc être utilisée toutes les fois que l'on veut explorer le mode d'élimination des chlorures; mais, en raison même des précautions dont il faut s'entourer pour la pratiquer avec rigueur et en raison de sa durée, elle ne peut être qu'une méthode d'examen dans les cas d'étude.

* * *

Du point de vue de la pathologie générale, deux faits sont à retenir de cette étude.

La rétention chlorurée qui s'observe dans les néphrites n'est que l'exagération plus ou moins accentuée d'un phénomène normal; cette constatation est une nouvelle preuve qu'entre l'état physiologique et l'état pathologique n'existe pas de ligne de démarcation; par une progression insensible, le biologiste s'achemine des faits qui sont du domaine de la physiologie normale aux faits qui rentrent dans le cadre de la physiologie pathologique.

Enfin, le rythme en échelons est une des manifestations de la grande loi de l'équilibre, loi qui régit les phénomènes de la vie comme les phénomènes physico-chimiques.

II

ETUDES SUR LA RETENTION AZOTEE.

Etudes sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques, Thèse de Paris 1918.

Néphrite chronique avec azotémie progressive. Valeur pronostique de l'azotémie. Soc. Méd. des Hôp., séance du 1er mars 1912. (En collaboration avec M. de Massary)

Un cas d'empoissonnement aigu par le sel d'oseille. Azotémie passagère. Examen radioscopique de l'estomac. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp., séance du 29 mai 1914. (En collaboration avec MM. Flandin et Brodin).

Le pronostic au cours des néphrites chroniques par le seul dosage de l'urée dans le sang. Recherches sur la constante uréo-secrétoire d'Ambard. Presse médicale, 30 mai 1914 (En collaboration avec MM. Widal et André Weill).

L'azotémie initiale. Son pronostic. Presse médic. 3 Déc.1917. (En collaboration avec MM. Widal et André Weill.)

Les étapes de l'azotémie dans le mal de Bright. Presse médic. 23 Mai 1918. (En collaboration avec MM. Widal et André Weill).

Les méthodes actuelles d'exploration du fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. Gaz. des Hôp., 29 mars et 5 avril 1914.

Diagnostic et pronostic de l'azotémie dans les néphrites chroniques. La Médecine, mars 1920.

Nous avons fait l'étude clinique et anatomopathologique d'un grand nombre de néphrites azotémiques dans le service du Professeur Widal et nous avons mis en valeur quelques particularités cliniques et anatomopathologiques propres à ces néphrites. Mais notre étude a principalement porté sur la valeur pronostique de l'azotémie.

On sait les règles établies par M. Widal; nous avons constaté leur exactitude dans tous les cas de néphrite chronique.

Dans le mal de Bright, si l'urée sanguine atteint et dépasse le taux de 1 gr., la mort surviendra, en règle générale, dans un délai qui n'excédera pas deux ans. L'évolution sera encore plus rapide si l'azotémie oscille entre 2 et 3 grammes: la survie ne pourra durer plus de quelques mois ou quelques semaines. Une azotémie au-dessus de 3 grammes est l'indice d'une mort très proche, elle ne s'observe qu'à la

et dépasse 5 gr., mais l'organisme ne saurait tolérer plus de quelques jours un chiffre si élevé. (Dans deux observations nous avons observé avec M. André Weill les chiffres de 8gr.18 et 8gr.40).

Une étude longuement poursuivie nous a permis de préciser certains points du pronostic et d'acquérir des notions nouvelles sur l'évolution des troubles uréosécrétoires.

Tout d'abord, nous avons montré qu'il fallait distinguer d'une façon absolue les azotémies aigues et les azotémies qui s'observent au cours des néphrites chroniques.

AZOTEMIES AIGUES.

L'AZOTEMIE DANS LES NEPHRITES AIGUES TOXIQUES.- Dans les néphrites aigues toxiques l'azotémie est fréquente. Elle est imputable soit à l'oligurie ou l'anurie seules, soit à une lésion rénale associée à l'oligurie.

L'évolution est variable.

Souvent les malades, bien qu'ayant eu un taux d'urée sanguine très élevé, voient leur azotémie rétrocéder et ils guérissent. Cette guérison s'accompagne d'une RESTITUTIO AD INTEGRUM complète ou relative: le chiffre de l'urée redevient normal ainsi que le coefficient uréo-sécrétoire, ou bien le chiffre d'urée redevient normal mais le coefficient uréo-sécrétoire reste élevé.

D'autres fois, l'azotémie persiste, progresse et le malade meurt.

Quand le rein récupère presque simultanément une perméabilité normale à l'eau et à l'urée, il y a lieu de supposer que les tubes urinifères avaient été momentanément obstrués par des cylindres et des cellules desquamées, d'où anurie ou oligurie et accumulation parallèle d'urée dans le sang; au moment où la lumière des tubes a réapparu, l'eau et l'urée accumulées ont de nouveau trouvé un libre cours. Un travail fort intéressant de M. Chauffard sur la néphrite par le sublimé vient à l'appui de cette hypothèse : "L'anurie hydrargyrique nous apparaît donc, dit M. Chauffard, comme la conséquence d'un fait mécanique, l'encombrement oblitérant des tubuli, des anses de Henle, des tubes droits, par des épithéliums nécrosés et des cylindres de tous genres. La sécrétion rénale ne se rétablit qu'au fur et à mesure que la chasse urinaire balaie ces déchets et rend aux tubes sécréteurs et excréteurs une perméabilité suffisante."

Si l'azotémie persiste plus de quelques jours après la phase d'oligurie ou d'anurie, on doit en conclure qu'il existe des lésions rénales sérieuses; le pronostic doit être

ter, dans ce cas, à la disparition des lésions rénales.

Une observation de néphrite à la suite d'intoxication par le sel d'oseille, que nous avons suivie dans le service du Prof. Chauffard avec MM. Charles Flandin et Brodin, est particulièrement instructive. Le malade, malgré une rétention azotée s'élevant à 3gr.86, vit le taux de son urée sanguine disparaître progressivement avec la crise urinaire; en peu de jours le chiffre d'urée redevint normal, seul le coefficient uréo-sécrétoire resta élevé.

Une autre observation de néphrite due à l'intoxication par la benzine montra l'urée sanguine revenue dans les limites physiologiques après avoir atteint 1gr.90.

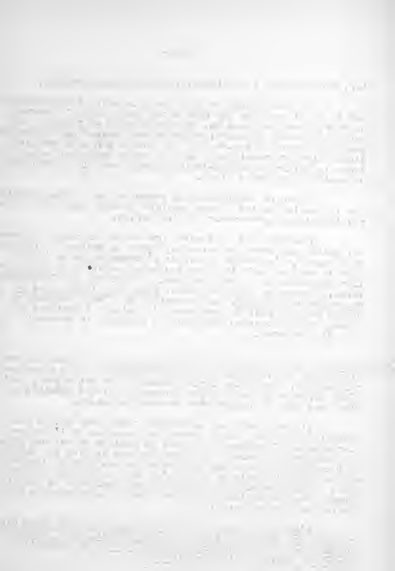
D'autres fois on observe une évolution toute différente. Malgré une décharge urinaire, après la période d'oligurie ou d'anurie, l'azotémie persiste: l'accumulation de l'urée dans le sang n'était donc pas seulement parallèle à la rétention hydrique; elle était le témoin de lésions de l'épithélium rénal. Lorsque on constate ainsi, plusieurs jours après la cessation de l'anurie, que le chiffre de l'urée sanguine ne baisse pas, on peut en conclure qu'il s'agit d'azotémie dépendant d'adultération des cellules rénales; le pronostic doit être réservé.

L'AZOTEMIE DANS LES NEPHRITES AIGUES INFECTIEUSES. - Dans ces cas, l'azotemie est la marque, soit d'un simple trouble fonctionnel du rein, soit d'une lésion passagère de cet organe, soit d'une néphrite qui va évoluer pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois et pourra même devenir chronique.

Il faut, dans ces azotémies, comme dans celles des néphrites toxiques, tenir compte des troubles de l'élimination aqueuse; l'azotémie au cours du choléra en est une preuve remarquable, comme le montrent les cas étudiés par G.Froin et P.L. Marie et ceux que nous avons suivis lors de l'épidémie de Constantinople de 1912. D'où cette règle qui s'applique à toutes les azotémies aigues : Ne considérer la rétention d'urée comme un indice de lésions rénales qu'en période d'élimination aqueuse normale.

L'azotémie dans les néphrites aigues, même quand cette azotémie est imputable à des lésions du rein, peut donc être curable; on ne saurait par conséquent porter un pronostic d'après le chiffre d'urée constaté.

CAUSES DIVERSES D'AZOTEMIE AIGUE. - L'augmentation du taux de l'urée sanguine peut s'observer dans maintes autres circonstances : chez les cardiaques, dans la colique du plomb, dans les ictères, dans les cas où existe un obstacle sur les voies urinaires, même au cours de toutes crises organiques, etc...



ces notions pour qu'il ne se croie pas en droit, dans les cas que nous venons de passer en revue, d'établir un pronostic uniquement d'après la constatation d'un chiffre d'urée élevée.

Seul le mal de Bright est justiciable d'un pronostic par le dosage de l'urée dans le sang. Il faut donc s'assurer, avant de tabler sur des chiffres d'urée sanguine, qu'il s'agit d'une néphrite chronique.

*
* *

AZOTEMIE AU COURS DES NEPHRITES CHRONIQUES.

Nous avons montré que, dans le mal de Bright, on ne doit pas porter un pronostic d'après un seul chiffre d'urée sanguine. Les dosages doivent être répétés plusieurs fois pour éliminer l'erreur qu'entraînerait un chiffre établi au moment d'une poussée aigue ou d'une régression temporaire, toujours possibles au cours du mal de Bright.

Les poussées aigues d'azotémie, en effet, ne sont pas exceptionnelles au cours des néphrites chroniques, azotémiques ou non azotémiques. Ces poussées peuvent être transitoires, elles ne sauraient donc engager le pronost[illegible] Il faut les considérer comme des épiphénomènes au cours d'une affection chronique qui reprend ensuite sa marche évolutive.

Les régressions temporaires avaient déjà été constatées par MM. Widal, Javal et André Weill.

La connaissance de ces poussées aigues d'azotémie que nous avons mises en lumière et de ces régressions temporaires impose cette conclusion: on ne peut se fier à un seul dosage d'urée pour établir un pronostic du mal de Bright. Il faut que les dosages soient répétés et que chaque dosage soit effectué à une ou deux semaines de distance du précédent. C'est seulement quand on a constaté plusieurs fois de suite un chiffre d'urée atteignant ou dépassant 1 gramme qu'un pronostic redoutable peut être porté.

L'AZOTEMIE INITIALE.-Il était intéressant de rechercher quelle était l'évolution des petites azotémies entre 0gr.50 et 1gr.

Comme nous l'avons observé avec MM. Widal et André Weill, dans ces cas, plusieurs éventualités peuvent se produire : ou bien le taux de l'urée se maintient dans des chiffres qui n'atteignent pas 1 gramme ou bien le taux de l'urée, après quelques semaines ou quelques mois, revient à la nor-

Ces diverses évolutions de l'azotémie initiale montrent que, chez les malades dont le taux de l'urée dépasse 0 gr.50, il faut multiplier les dosages. Dans certains cas, l'urée se maintiendra à un taux compris entre 0gr.50 et 1 gramme, le brightique ne souffrira pas de cet excès d'urée dans son sang, le mécanisme régulateur de son rein s'étant adapté à cette augmentation du taux de l'urée sanguine. D'autres fois, l'azotémie suivra une courbe capricieuse, oscillant autour de la limite physiologique; ou bien l'urée reviendra à la normale; ou bien elle évoluera vers l'azotémie progressive.

Dans ces azotémies initiales, le seul élément de pronostic que l'on puisse trouver nous semble résider dans l'examen ophtalmoscopique. Si l'on décèle, dès cette première période de l'azotémie, une "rétinite albuminurique", on peut porter un pronostic d'avenir redoutable.

On voit combien est variable l'avenir de l'azotémie initiale. Il faut donc se garder de porter un pronostic de durée du mal de Bright d'après la constatation d'une azotémie inférieure à 1 gramme. Le médecin qui considérerait un mal de Bright avec urée entre 0 gr.50 et 1 gramme comme destiné à une évolution fatale commettrait une grave erreur, puisque l'azotémie initiale peut être transitoire ou peut persister durant des années sans que l'urée augmente.

L'azotémie comprise entre 0gr.50 et 1 gramme n'est qu'une azotémie d'alarme. Elle doit seulement inciter à multiplier les dosages pour suivre ce qu'elle deviendra.

Le premier point de repère pour établir un pronostic de durée du mal de Bright, c'est le chiffre de 1 gramme : si l'azotémie se maintient au-dessus de ce chiffre, un pronostic redoutable peut être porté.

Avant que l'azotémie atteigne 1 gramme, le médecin est alerté, mais il ne peut établir un pronostic de durée de la maladie.

*

* *

ETUDES SUR LA CONSTANTE D'AMBARD.

Nous avons recherché avec MM. Widal et André Weill quelles indications on pouvait demander à la constante dans l'étude des néphrites.

L'examen d'une série de brightiques poursuivi durant plusieurs années nous a fait reconnaître que la majoration de la constante devait être considérée comme un véritable symptôme révélateur de troubles rénaux et qu'une constante élevée d'une façon permanente, alors même que le



être le prélude de l'azotémie. Ces deux constatations montrent quels progrès la découverte de la constante a fait faire à la pathologie rénale. Mais, si la constante donne ces indications précieuses, elle ne peut cependant permettre d'établir un pronostic de durée du mal de Bright; or, c'est ce pronostic qui est le point important pour la pratique.

Chez les brightiques dont l'urée reste supérieure à 0gr.50 sans évoluer et chez les malades dont l'urée dans le sérum présente des oscillations, il eût été du plus haut intérêt d'avoir, par la recherche du coefficient uréo-sécrétoire, un repère précis, indépendant des circonstances, et permettant de juger dès le premier examen la valeur des reins.

Les faits nous ont montré que, le plus souvent, chez ces malades, le rapport uréo-sécrétoire n'est pas constant et qu'il suit fréquemment les oscillations du chiffre de l'urée. Lorsqu'on a trouvé un chiffre d'urée dépassant 0gr50 pouvant donner l'éveil et faire craindre l'azotémie progressive, la recherche du rapport uréo-sécrétoire ne permet pas de préciser le pronostic, ce rapport est, le plus souvent, aussi variable que le chiffre de l'urée.

Tout ce que le médecin peut demander dans ces azotémies initiales, c'est d'avoir un guide l'avertissant du moment où la néphrite devient redoutable. Ce guide, c'est le dosage de l'urée, puisque lui seul peut conduire, si l'azotémie évolue, au point de repère de 1 gramme qui marque les premières assises du pronostic de durée de la maladie.

Restait à étudier le cas où, l'urée étant normale, la constante est élevée :

Une constante au-dessus de la normale est très fréquente chez les brightiques dont le taux de l'urée dans le sérum reste dans les limites physiologiques.

Chez 72 brightiques dont l'urée dans le sérum n'atteignait pas 0gr.50, nous avons trouvé avec André Weill 17 fois seulement une constante normale. Chez les 55 autres malades, les chiffres de la constante étaient compris entre 0,09 et 0,16. Donc 76 p.100 des brightiques non azotémiques présentaient une majoration de la constante.

Cette majoration peut s'observer quand les phénomènes de brightisme sont aussi frustes que possible. Ainsi, chez un de nos malades qui avait un mal de Bright ne se traduisant que par un peu d'albuminurie de fatigue après qu'il avait fait du sport, le rapport uréo-sécrétoire était 0,12.

L'orthostatisme même n'est pas sans importance. Chez un malade, simple albuminurique, qui menait une vie active sans présenter aucun phénomène morbide, nous avons pratiqué deux examens dans la même journée: le premier eut lieu alors

que le malade était au lit depuis la veille au soir; le deuxième, le soir à 5 heures, le malade étant debout depuis 10 heures du matin. Le premier examen a donné, avec 0gr.34 d'urée, une constante de 0.10. Le deuxième, avec le même chiffre d'urée, a montré une constante de 0,15.

Un autre malade, que nous avons étudié, atteint d'albuminurie orthostatique, avait le matin 0gr.18 d'urée et une constante de 0,07 sans albuminurie; le soir du même jour, il avait 0gr.44 d'urée avec une constante de 0,10 et une albuminurie notable.

Il n'est pas jusqu'à la fatigue qui ne puisse influencer le coefficient uréo-sécrétoire. Des albuminuriques entrent à l'hôpital avec un coefficient élevé; après quelques jours de repos, sans que le régime ait varié, on voit parfois le chiffre du coefficient redevenir normal.

Sensibilité du coefficient uréo-sécrétoire, majoration extrêmement fréquente de ce coefficient chez les brightiques dans des cas où l'urée ne dépasse pas les limites physiologiques: tels sont les deux ordres de faits qui permettent de considérer la constante comme un véritable symptôme pouvant révéler les troubles d'élimination rénale, si minimes soient-ils; mais, par là même, on ne peut porter un jugement, d'après un chiffre de constante, que sur la valeur fonctionnelle des reins au moment même de l'examen.

La majoration de la constante n'apparaît pas seulement comme un trouble passager chez de nombreux brightiques, Des observations, que nous avons poursuivies pendant plusieurs années avec MM. Widal et André Weill, nous ont montré qu'un coefficient uréo-sécrétoire élevé peut se trouver chez un malade d'une façon durable, et cela sans azotémie.

Plusieurs fois, après une période de quelques années où la constante était restée élevée avec urée sanguine normale, nous avons vu survenir l'azotémie initiale. Un coefficient uréo-sécrétoire élevé d'une façon durable peut donc être le prélude de l'azotémie; mais le coefficient reste parfois majoré pendant des années sans qu'apparaisse l'azotémie, témoin l'exemple suivant qui a la valeur d'une expérience.

Mme P., agée de quarante huit ans, constate en 1911 de l'albumine dans ses urines; elle a quelques signes d'hypertension: crampes, essouflements faciles, polyurie et pollakiurie, épistaxis, T.A. 21/11 (Pachon)

Le 15 décembre 1913. Urée : 0gr.28, K = 0.128

Depuis, le chiffre d'urée n'a jamais dépassé 0gr.50, mais la constante a toujours été supérieure à la normale, oscillant entre 0,11 et 0,20.

Le 28 janvier 1914. Urée : 0gr.32, K = 0,113
Le 8 avril 1914. Urée : 0gr.33, K = 0,112
Le 11 juin 1914. Urée : 0gr.33, K = 0,124
Le 1er février 1915. Urée : 0gr.40, K = 0,124

Le 16 décembre 1915. Urée: 0gr.44, K= 0,133
Le 20 mars 1916. Urée: 0gr.50, K= 0,197
Le 26 avril 1916. Urée: 0gr.35, K= 0,165
Le 4 Juillet 1916. Urée: 0gr.48, K= 0,14
Le 6 novembre 1916. Urée: 0gr.43, K= 0,208
Le 24 novembre 1917. Urée: 0gr.32, K= 0,11

En 1917, la T.A. était 18/11; l'albuminurie était intermittente, ne dépassant jamais des traces; l'état général de la malade était excellent.

Cette dernière observation nous semble être du plus haut intérêt parce que, suivie pendant plusieurs années à diverses reprises, elle permet de juger si le coefficient uréo-sécrétoire élevé a une valeur pronostique dans le mal de Bright.

On sait que, d'après M. Ambard, on pourrait, par le chiffre de la constante, évaluer le déficit rénal. Les barêmes établis par M. Ambard indiquent que le déficit a oscillé chez notre malade entre 60 p.100 et 88 p.100; et il est intéressant de remarquer qu'en novembre 1916 la constante était 0,20, marquant un déficit de 88 p.100, et qu'en novembre 1917 la constante n'est plus que 0,11, témoignant d'un déficit bien inférieur, égal à 60 p.100.

Cette observation démontre d'une façon remarquable que le clinicien ne doit pas se laisser incluencer dans son pronostic par une constante au-dessus de la normale, indiquant parfois un déficit rénal très accentué. Chez cette malade, le déficit pendant quatre ans n'a jamais été inférieur à 60 p.100; et cependant en novembre 1917, dernière époque à laquelle nous l'avons vue, elle n'avait pas encore d'azotémie et son état était excellent. Enfin il est particulièrement intéressant de constater que de 1916 à 1917 le chiffre du coefficient a baissé. On conçoit quelle erreur aurait pu commettre un médecin qui aurait porté un pronostic grave en décembre 1915, en se fondant sur le déficit rénal indiqué par la constante.

Le coefficient uréo-sécrétoire, marquant l'activité fonctionnelle du rein, montre, par la dernière observation que nous venons de rapporter, quelles peuvent être les adaptations de l'organisme à des déficits fonctionnels considérables; il donne une preuve nouvelle que la vie peut se maintenir sans troubles apparents,même quand ne subsiste qu'une partie minime des parenchymes.

En résumé, on doit considérer la recherche de la constante comme un moyen extrêmement sensible pour déceler le moindre trouble uréo-sécrétoire. On conçoit donc l'intérêt que la formule d'Ambard peut présenter pour l'appréciation de la sécrétion rénale. Elle révèle des perturbations de l'excrétion uréique avant même qu'apparaisse l'azotémie.

Une constante élevée d'une façon durable, sans augmentation de l'urée dans le sang, peut marquer l'étape prémonitoire de l'azotémie; elle mérite donc d'attirer l'attention; mais un pronostic de durée ne doit pas être engagé d'après des chiffres de constante.

Le pronostic de durée du mal de Bright ne peut être établi que par le dosage de l'urée du sang. C'est sur le chiffre d'urée sanguine seulement que le clinicien peut se fier dans la pratique.

*
* *

LES ETAPES DE L'AZOTEMIE DANS LE MAL DE BRIGHT.

Nous avons pu, à la lumière des faits précédents, reconstituer avec MM. Widal et André Weill les diverses étapes de l'azotémie dans les néphrites chroniques, depuis son prélude jusqu'à sa marche à la mort.

Voici nos conclusions :

Une constante élevée d'une façon durable, sans élévation du taux de l'urée sanguine, peut être considérée comme l'étape prémonitoire. Cette première étape est parfois de très longue durée et le brightique peut y rester immobilisé pendant des années. A ce stade de la maladie, il n'est pas possible de porter un pronostic de durée du mal de Bright.

Une azotémie initiale, entre 0 gr.50 et 1 gramme, est la seconde étape. L'urée s'accumule dans l'organisme: c'est un pas de plus dans la voie des troubles uréo-sécrétoires. Cette seconde étape peut mener rapidement le malade à la phase suivante, mais elle peut aussi se prolonger pendant une très longue période; elle peut enfin rétrocéder. Il n'est pas encore possible, à cette seconde étape, d'établir un pronostic de durée de l'affection.

Quand l'azotémie a dépassé d'une façon durable 1 gramme, le malade est parvenu à la troisième étape qui aboutit à la mort.

Trois éventualités peuvent alors se produire dans la courbe de l'urée dont le point extrême est la mort :

Dans la plupart des cas, l'urée s'élève pour atteindre progressivement 2, 3 grammes et davantage avant la terminaison fatale.

D'autres fois, l'urée, au cours de cette marche ascendante vers 2 et 3 grammes, a des régressions temporaires, des poussées aigües, ou des stagnations.

Il n'est pas exceptionnel de voir, avant la mort,

l'azotémie, qui était restée plus ou moins longtemps stagnante, faire un bond vers un chiffre élevé; ou bien on observe, sans que le chiffre d'urée se modifie notablement, une aggravation rapide des symptômes de la néphrite.

Il est enfin une troisième éventualité : l'azotémique meurt sans que le chiffre de l'urée dépasse 1gr.20 ..., 1gr.50. Ces morts, avant que l'azotémie ait atteint un haut chiffre, s'expliquent quelquefois par un accident d'hypertension ou par la dilatation cardiaque secondaire, mais souvent l'azotémie seule est en cause. Cette constatation montre qu'il ne faut pas attendre, pour pronostiquer la mort, que l'urée ait atteint un taux très élevé. A partir d'une azotémie plusieurs fois de suite au-dessus de 1 gramme, le pronostic peut être porté : la survie ne dépassera pas, en règle générale, deux ans. Ce délai de deux ans est un délai maximum. Il peut être considérablement écourté.

Telles sont les trois étapes de l'azotémie : étape prémonitoire, où le coefficient uréo-sécrétoire est seul élevé; étape d'azotémie initiale, où l'urée s'accumule dans l'organisme sans dépasser 1 gramme; enfin étape de grande azotémie, où l'urée dépasse d'une façon permanente 1 gramme. C'est à partir de cette dernière étape seulement que le pronostic de durée de la maladie peut être porté.

*
* *

CAUSES POUVANT FAIRE VARIER LE TAUX DE L'UREE SANGUINE CHEZ LES BRIGHTIQUES EN DEHORS DE L'EVOLUTION DE LA NEPHRITE.

Nous avons constaté que l'urée sanguine variait sous l'influence de causes étrangères à l'évolution de la néphrite. Nous nous sommes appliqué à étudier ces causes et à en déduire les conséquences.

Nous avons maintes fois observé des petites azotémies au moment de l'entrée des brightiques à l'hôpital. Ces azotémies disparaissaient après quelques jours de repos. Il est probable que la congestion rénale en est la cause. C'est donc seulement après un repos du malade de quelques jours que l'on doit tenir compte des petites azotémies.

Les oedèmes peuvent influencer le taux de l'urée par un mécanisme très simple. Les oedèmes périphériques ou profonds s'accompagnent de dilution sanguine (ou hydrémie) On conçoit que cette hydrémie détermine un chiffre d'urée, évaluée par litre de serum, inférieur au chiffre réel qui se révèle seulement quand l'hydrémie a disparu.

Nous étudierons en détail le mécanisme de cette baisse fictive de l'urée au paragraphe : "Influence de la chloruration sur le taux de l'urée sanguine."



On sait les troubles de l'élimination aqueuse qui existent chez les cardio-brightiques et les chlorurémiques.

L'azotémie par oligurie peut exister chez les cardio-brightiques et les chlorurémiques.

Du fait que l'on a constaté un chiffre d'urée dépassant la normale pendant une période d'oligurie, on ne peut conclure à une azotémie par lésion rénale. C'est seulement quand l'élimination aqueuse a repris son libre cours que peut être jugée la fonction uréique du rein.

Abaissement du taux de l'urée par le fait de l'hydrémie, augmentation de ce taux par suite de l'oligurie possible: telles sont les deux causes qui peuvent fausser le chiffre réel de l'urée sanguine chez les oedémateux, cardio-brightiques ou chlorurémiques. Il est donc recommandable de ne tenir compte d'un dosage d'urée qu'en dehors des périodes d'oedème et d'oligurie.

L'alimentation azotée a une influence sur le chiffre de l'urée. Dans la pratique, le clinicien, pour juger la rétention azotée chez un brightique, peut se dispenser de savoir la quantité d'albuminoïdes ingérés par le malade durant les jours qui ont précédé la prise de sang; mais, pour avoir un chiffre rigoureusement exact, il lui est utile, dans certains cas, de tenir compte de l'alimentation du malade en albuminoïdes.

Comme l'ont montré, il y a longtemps déjà, MM. Widal et Javal, 1 gramme d'urée constaté dans le sérum indique une rétention peu élevée si le malade ingère une grande quantité d'albuminoïdes; ce même chiffre, au contraire, indique une rétention accentuée si le malade absorbe seulement 30 à 40 grammes d'albuminoïdes.

Chez un brightique hypertendu, sans oedèmes, nous avons, avec André Weill, fait varier la teneur du régime en albuminoïdes de 170 grammes à 30 grammes par jour. Le taux de l'urée du sérum a passé ainsi de 0gr.81 à 0gr.30 par litre.

Il en résulte qu'un brightique ingérant peu d'albuminoïdes pourra sembler avoir une perméabilité normale à l'urée, bien que son élimination azotée soit déjà troublée. Si, d'un régime très pauvre en albuminoïdes, on le soumet à un régime azoté normal, la rétention uréique se manifestera.

Pour juger la rétention uréique chez les azotémiques initiaux, il faut donc que le malade ne soit pas soumis à un régime comprenant une restriction d'albuminoïdes, sinon l'azotémie pourrait passer inaperçue.

Enfin, la chloruration du régime peut faire baisser le chiffre de l'urée sanguine. Nous avons étudié en détail cette question de la chloruration.

Nous avons constaté que, dans certains cas, l'azotémie

était modifiée d'une façon très appréciable sous l'influence de la chloruration du régime: au cours de plusieurs néphrites chroniques, nous avons observé, après quelques jours d'un régime chloruré, une baisse notable de l'azotémie et, après une cure sans sel, une élévation du taux de l'urée sanguine. Cependant ces modifications sont loin d'être constantes.

Nous nous sommes astreint à rechercher les causes de la baisse de l'azotémie et à étudier les conclusions que l'on pouvait en déduire pour l'étude des néphrites. Cette influence de la chloruration a été, depuis nos travaux, vérifiée par M. Castaigne.

Les observations que nous avons rapportées montrent comment, dans des cas où l'azotémie était supérieure à 1 gr. par litre, nous sommes parvenu à faire osciller l'urée sanguine dans des proportions quelquefois très fortes, les dosages accusant, chez le même individu, suivant que le régime était chloruré ou déchloruré, des différences de 20, 30, 50, 70 centigrammes et même davantage.

Nos malades étaient soumis, pendant les périodes de chloruration et de déchloruration, à un régime azoté fixe ou variant très peu, de telle sorte qu'on ne peut attribuer aux albumines ingérées une influence sur les fluctuations de l'urée.

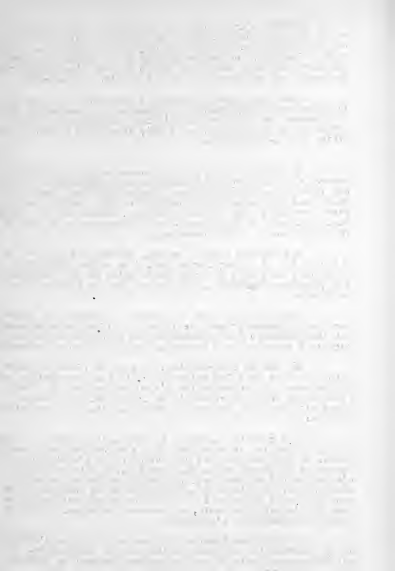
C'est surtout sur les petites azotémies, ne dépassant pas 1 gramme d'urée par litre, que l'action du chlorure est intéressante. Par la chloruration du régime on parvient parfois à maintenir ces azotémies dans des chiffres normaux.

Si, par la chloruration, le taux de l'urée sanguine baisse parfois chez les brightiques, il faut reconnaître que très souvent, la chloruration n'a aucune action. Et l'inefficacité du chlorure vis-à-vis de l'urée peut se constater aussi bien dans les basses azotémies que dans les azotémies élevées.

Chez certains malades, la chloruration semble ne pas avoir eu d'action et cependant elle a eu une influence manifeste. Ce sont des malades qui faisaient de l'azotémie progressive. Au moment de la chloruration, le chiffre d'urée n'a pas semblé baisser; mais, quand la chloruration a été interrompue, le chiffre d'urée a augmenté et est resté à un taux élevé: la chloruration avait donc eu une action sur le taux de l'urée; elle avait, apparemment au moins, enrayé la courbe ascendante de l'azotémie.

Ces diverses éventualités montrent combien l'action de la chloruration est parfois difficile à interpréter. Il est indispensable de suivre les malades pendant un laps de temps très long.

Pour la pratique, il faut simplement retenir que, après un régime chloruré, on peut observer parfois une baisse de l'urée sanguine.



L'abaissement du taux de l'urée du sérum après la chloruration peut s'expliquer par deux mécanismes: la dilution sanguine ou l'augmentation de l'élimination uréique.

Chez les chlorurémiques, un régime riche en sel provoque une élévation de poids, de l'oedème ou du préoedème et, par suite, de l'hydrémie, d'où diminution du taux de l'urée calculée par litre de sérum; il en résulte une baisse apparente de l'azotémie.

Pour vérifier expérimentalement l'action de l'hydrémie sur le taux de l'urée sanguine, nous avons mesuré la dilution du sérum et calculé l'urée du sang, chez le même malade, pendant et après les oedèmes.

Mais si l'hydrémie a une action incontestable, au cours de certaines néphrites oedémateuses, dans l'abaissement du taux de l'urée sanguine, elle ne semble pas être le mécanisme unique pouvant éclairer le fléchissement de l'urée. Elle ne suffit pas, dans certains cas, à expliquer des baisses d'urée qui sont parfois d'un tiers ou même de près de moitié du chiffre initial; enfin, il existe des néphrites non chlorurémiques dont le chiffre d'albumines du sérum ne varie pas, quel que soit le régime, et qui cependant sont soumises à une baisse de l'urée sous l'influence du régime chloruré.

Le mécanisme de la dilution sanguine est donc souvent insuffisant pour expliquer entièrement les variations de l'urée dans les néphrites oedémateuses, et, d'autre part, il ne peut justifier les baisses de l'azotémie dans les néphrites sèches. Il faut, par conséquent, rechercher si l'augmentation de l'excrétion uréique n'explique pas les modifications de l'urée sanguine.

Nous avons observé que, si l'on dose systématiquement chaque jour l'urée urinaire pendant les périodes de chloruration et de déchloruration, on constate parfois, chez les azotémiques dont l'urée sanguine est influencée, une augmentation de l'élimination uréique pendant les périodes de chloruration.

Si l'excrétion uréique semble parfois améliorée par le régime chloruré, il faut se souvenir que cette excrétion est extrêmement capricieuse chez les néphritiques; on ne pourrait donc se fonder sur les calculs comparatifs de l'urée excrétée pour juger avec —— certitude de la fonction d'élimination uréique. L'épreuve du coefficient uréo-sécrétoire nous offre le moyen de reconnaître l'amélioration fonctionnelle du rein.

Si l'on établit le coefficient urée-sécrétoire, on constate parfois, comme l'avait déjà signalé André Weill dans sa thèse, que le coefficient baisse après un régime chloruré.

Nous avons évalué aussi la fonction d'élimination uréique en utilisant l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine.



Cette épreuve a révélé, dans les cas que nous avons étudiés, une augmentation de la perméabilité rénale après la chloruration.

En résumé, deux causes interviennent pour faire baisser l'urée sanguine pendant la chloruration : l'hydrémie et l'augmentation de la perméabilité à l'urée. L'hydrémie détermine une baisse de l'urée fictive; l'augmentation de la perméabilité, une baisse réelle. Ces deux causes s'associent ou sont isolées.

Les néphrites azotémiques peuvent donc être influencées par la chloruration du régime. Cette action est loin d'être constante, mais il faut la connaître pour éviter des erreurs d'interprétation.

Nous en tirerons les déductions suivantes :

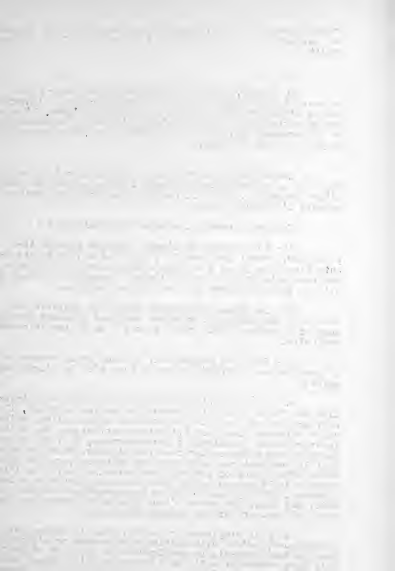
1°- Les dosages de l'urée sanguine doivent être pratiqués, autant que possible, chez des sujets soumis depuis plusieurs jours à un régime déchloruré, afin d'obtenir des résultats comparables et d'après lesquels on puisse établir un pronostic basé sur les règles établies.

2°- Le régime déchloruré permet de dépister des azotémies initiales qui auraient continué à passer inaperçues si le malade était resté soumis à un régime chloruré ordinaire.

3°- Chez les oedémateux, il faut tenir compte de l'hydrémie dans l'appréciation du taux réel de l'urée sanguine.

4°- Si l'on obtient parfois une meilleure élimination de l'urée sous l'influence d'un régime chloruré, il ne faudrait pas cependant en conclure qu'une alimentation salée s'impose chez tout brightique azotémique. Une telle interprétation conduirait à des désastres. On verrait apparaître des oedèmes viscéraux redoutables, chez les sujets dont le rein est peu perméable aux chlorures, ou des accidents d'hypertension graves. Dans certains cas, sous l'influence de la chloruration, nous avons vu survenir de la dyspnée d'effort, des crises de pseudo-asthme nocturne et même, une fois, une crise d'oedème aigu du poumon que nous avons dû enrayer par une saignée immédiate.

Il faut simplement conclure, pour le régime des azotémiques, qu'une alimentation déchlorurée ne s'impose pas systématiquement. La déchloruration dans les néphrites doit être commandée soit par l'imperméabilité rénale aux chlorures soit par l'hypertension artérielle, mais l'azotémie seule ne semble pas justiciable du régime déchloruré. Lorsqu'on ne redoute ni les accidents d'oedèmes ni l'hypertension, on peut donc prescrire un régime plus ou moins



chloruré aux azotémiques. On verra parfois se produire une baisse réelle de l'azotémie; mais il faut bien savoir qu'il ne s'agit que d'une passagère amélioration fonctionnelle : le chlorure peut stimuler la fonction uréique des cellules rénales encore en voie d'intégrité, les lésions de sclérose constituée ou en voie d'organisation ne sauraient disparaître.

*
* *

CONCLUSIONS. - Pour obtenir un chiffre d'urée sanguine rigoureusement exact dans des cas d'étude, il faut que le brightique soit au repos depuis quelques jours, qu'il soit soumis à un régime déchloruré et non restreint en albuminoïdes; il faut enfin qu'il n'ait pas de gros oedèmes et qu'il n'ait pas de troubles de l'élimination aqueuse.

III

L'HYPERTENSION ARTERIELLE PERMANENTE.

Etudes sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. Thèse de Paris 1918.

ETUDE CLINIQUE

Nous avons fait une étude clinique de l'hypertension artérielle. Nous avons constaté que les symptômes nerveux du brightisme peuvent avoir pour origine unique l'hypertension. MM. Vaquez et Foy avaient déjà considéré, comme étant du domaine de l'hypertension, plusieurs des symptômes nerveux que nous avons constatés dans des cas de mal de Bright avec syndrome d'hypertension sans azotémie ni chlorurémie.

Il est, certes, hors de doute que l'urémie nerveuse peut être déterminée par l'azotémie. L'imprégnation des cellules de l'écorce cérébrale par l'urée, ou par les corps toxiques dont l'urée serait le témoin, peut être la cause des crises épileptiformes, de même que l'oedème cérébral, invoqué autrefois par Chantemesse et Tenneson, peut aussi en être l'étiologie. D'autre part, l'azotémie est la cause ordinaire de la torpeur et du coma et l'on peut même dire, tant l'azotémie est fréquente dans les cas de torpeur et de coma, que ces symptômes doivent faire penser avant tout à la rétention azotée. Cependant l'hypertension artérielle seule peut être à l'origine de ces accidents nerveux.

Nous avons suivi une observation qui est tout à fait remarquable parce qu'elle montre, dans un cas d'hypertension pure, à tour de rôle les différents symptômes d'excitation et de dépression décrits dans l'urémie nerveuse : crises épileptiformes, agitation, délire, abattement allant jusqu'à la somnolence et la torpeur.

⁂

ORIGINE RENALE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PERMANENTE.

Les méthodes nouvelles d'exploration du rein fournissent les moyens de déceler chez un hypertendu la néphrite qui passait inaperçue.

Quatre signes recherchés attentivement chez un hypertendu parviennent, la plupart du temps, à déceler la lésion rénale. Ce sont : l'albuminurie, la cylindrurie, l'élévation



de la constante d'Ambard, enfin le rythme de la rétention chlorurée en échelons prolongés.

L'albuminurie est ordinairement transitoire, apparaissant certains jours puis disparaissant. Elle se présente le plus souvent à l'état de traces qu'il faut rechercher avec grand soin.

Il n'est pas rare de constater des cylindres granuleux. Ces cylindres doivent être recherchés à différentes reprises, patiemment.

La constante d'Ambard est fréquemment élevée, comme le prouvent les observations de MM. Widal, André Weill et Laudat, Aubertin et Parvu, Lian et Chabanier; nous-même avons trouvé la constante majorée dans les trois quarts des cas. Souvent cette élévation de la constante est le seul signe décelant un trouble rénal. On conçoit tout l'intérêt de ce symptôme chez les hypertendus quand les autres épreuves d'exploration du rein restent négatives.

La recherche de la constante peut être corroborée ou remplacée par l'épreuve de la phtaléine.

Enfin, l'épreuve de la chloruration, telle que nous l'avons proposée, peut montrer une élimination en échelons prolongés. Cette épreuve, comme celle d'Ambard, est ici du plus haut intérêt pour révéler les altérations silencieuses du rein. L'une et l'autre, en permettant d'étudier avec une minutie particulière la fonction d'élimination chlorurée et la fonction uréo-sécrétoire, rendent les plus grands services: elles démontrent les lésions rénales qui sont à la base de l'hypertension artérielle.

Il est tout à fait exceptionnel de ne pas constater au moins, un de ces quatre signes quand on les recherche d'une façon systématique dans un cas d'hypertension pure.

*
* *

Dans de nombreuses observations d'hypertension sans azotémie, ni chlorurémie, la lésion rénale est démontrée par l'évolution même de l'affection.

*
* *

L'anatomie pathologique montre qu'il existe de la sclérose rénale dans l'hypertension artérielle.

Les examens histologiques de deux cas d'hypertension ayant évolué jusqu'à la mort sans azotémie ni chlorurémie nous ont révélé des lésions de sclérose rénale.

Les reins présentaient le type de la néphrite dite interstitielle.

Ces deux examens anatomiques ont pour nous une grande importance. Il est, en effet, exceptionnel dans un service hospitalier d'avoir à pratiquer l'autopsie d'un malade atteint d'hypertension pure.

*
* *

Par des preuves tirées soit de l'exploration fonctionnelle des reins, soit de l'évolution de l'affection, soit de l'anatomie pathologique, nous arrivons à la conclusion que l'hypertension artérielle permanente semble, dans la grande majorité des cas au moins, associée à une néphrite.

Mais constater que la néphrite coexiste avec l'hypertension n'est pas donner la preuve que l'hypertension est d'origine rénale. Il faut démontrer que la néphrite, et non l'hyperépinéphrie, est la cause de l'hypertension.

Nous avons, dans notre thèse, réuni les documents qui peuvent être invoqués contre la théorie surrénale de l'hypertension. L'hypertension artérielle permanente coexiste donc, en règle générale, avec une lésion rénale et la lésion rénale est la cause de l'hypertension.

IV

ETUDE CRITIQUE DES NOUVELLES METHODES D'EXPLORATION DU FONCTIONNEMENT RENAL PAR LES ELIMINATIONS PROVOQUEES.

Recherches sur les épreuves d'élimination comparée de l'iodure et du lactose dans l'étude des néphrites. Semaine médic. 15 juillet 1914. (En collaboration avec M.Widal).

L'épreuve de la phénolsulfonephtaléine. Parallélisme avec l'étude de l'excrétion de l'urée chez les brightiques Presse médicale, 25 juillet 1914. (En collaboration avec MM. Widal et André Weill).

Etudes sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. Th. de Paris, 1918.

Nous avons eu pour but de faire l'analyse critique des épreuves nouvelles d'élimination provoquée: épreuves de l'iodure et du lactose et épreuve de la phénolsulfonephtaléine.

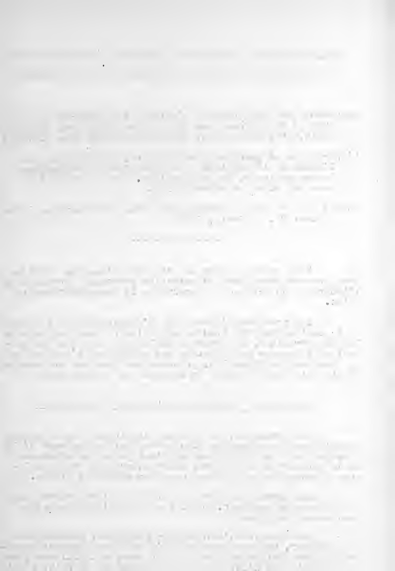
Les procédés d'examen par l'élimination de l'iodure et du lactose ont été étudiés spécialement dans les pays de langue germanique. A l'heure actuelle, ce sont eux qui servent en Allemagne pour l'étude des néphrites. L'épreuve de la phénolsulfonephtaléine, proposée par Rowntree et Geraghty, s'est rapidement répandue en Amérique et en Angleterre.

ELIMINATION COMPAREE DE L'IODURE ET DU LACTOSE.

Pour Schlayer, on pourrait distinguer les néphrites vasculaires des néphrites tubulaires, suivant le mode d'élimination de l'eau et du lactose d'une part, des chlorures et de l'iodure d'autre part. Souvent, les deux types de lésion s'associeraient, déterminant des néphrites mixtes.

Nous avons fait avec M. Widal une très longue étude des travaux de Schlayer. Voici les conclusions auxquelles nous sommes parvenus :

Les épreuves d'élimination provoquée, préconisées par Schlayer, ne permettent pas d'établir un diagnostic anatomique des lésions rénales. Ce qui importe d'ailleurs dans une néphrite, ce n'est pas l'état anatomique du rein, c'est sa valeur fonctionnelle vis-à-vis des substances qu'il est chargé normalement d'éliminer, les chlorures et l'urée. Les éliminations provoquées par le lactose et l'iodure, ne se superposant pas aux éliminations naturelles, ne peuvent



être utilisées dans la pratique pour rechercher, par une voie détournée, les rétentions chlorurée ou azotée dont la connaissance seule permet de porter un diagnostic physiologique des néphrites.

Les méthodes allemandes d'exploration du rein sont bien inférieures aux nouvelles méthodes françaises et elles ne sauraient leur être substituées.

L'EPREUVE DE LA PHENOLSULFONEPHTALEINE.-PARALLELISME AVEC L'ETUDE DE L'EXCRETION DE L'UREE CHEZ LES BRIGHTIQUES.

Dans toutes les recherches que nous avons faites avec MM. Widal et André Weill, les résultats de l'épreuve de la phtaléine ont été exactement parallèles à ceux du coefficient uréo-sécrétoire.

Du point de vue de la pratique, l'épreuve de la phtaléine semble donc être, à l'heure actuelle, parmi les épreuves d'élimination provoquée, une des plus simples et des plus précises. Elle ne nécessite que deux mictions; en une heure dix elle est achevée; les résultats s'apprécient par une simple lecture, avec grande facilité; elle n'est pas soumise aux causes d'erreur qui peuvent fausser d'autres épreuves d'élimination provoquée. Enfin, ses résultats sont parallèles à ceux que donne la recherche de l'élimination uréique.

Quand le chiffre de phénolsulfonephtaléine obtenu est normal, on peut conclure que l'urée du sang et la constante d'Ambard sont normales.

Une élimination de phénolsulfonephtaléine défectueuse permet d'affirmer un trouble de l'excrétion uréique, sans que l'on puisse déterminer avec précision le degré de ce trouble. Toutefois, si l'élimination est diminuée de plus de moitié, on peut en déduire que le taux de l'urée du sang dépasse notablement les limites normales. Si la phtaléine n'est éliminée qu'à l'état de traces indosables, on peut en conclure que le chiffre d'urée du sérum doit être supérieur à 2 grammes.

Ainsi, si une prise de sang est difficile ou si les conditions dans lesquelles on se trouve sont telles que des dosages chimiques ne peuvent être pratiqués , il est possible, par l'épreuve de la phtaléine, de se rendre compte de l'état de la fonction uréo-sécrétoire.

V

NEPHRITES EPITHELIALES ET INTERSTITIELLES D'ORIGINE EXPERIMENTALE. AZOTEMIE ET HYPERTENSION CHEZ LE LAPIN.

Néphrites épithéliales et interstitielles d'origine expérimentale. Azotémie. C.R. de la Soc. de Biol., séance du 11 mai 1918.

Etudes sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. Thèse de Paris, 1918.

MM. Louis Martin et Auguste Pettit ont montré qu'il était possible de déterminer, chez les lapins, de la sclérose rénale et hépatique en modifiant le régime de ces animaux. L'alimentation par la poudre de lait provoque des lésions du foie et du rein qui s'accompagnent de symptômes urinaires et d'azotémie.

Il nous a paru intéressant de reprendre les expériences de MM. L. Martin et A. Pettit et d'étudier certains points de ces néphrites expérimentales.

Nos essais ont porté uniquement sur des lapins dont l'état général était excellent et qui ne présentaient ni troubles urinaires ni urée élevée dans le sérum. (Le taux de l'urée sanguine d'un lapin normal est inférieur à 0gr.50 par litre).

Nous avons alimenté les lapins avec de la poudre de lait ou de la poudre de viande.

Nos lapins ont eu une survie d'une durée variable : 2, 3 ou 4 semaines; 9 semaines; 3 mois; 3 mois et demi; 4 mois; 5 mois même. Les symptômes constatés furent de l'albumine, des cylindres et du sucre dans les urines, de la rétention azotée dans le sang.

L'azotémie s'observa dans tous les cas. Après quelques jours d'un régime d'albuminoïdes animales apparaissait une augmentation de l'urée du sérum.

L'évolution de l'azotémie fut variable. Des lapins moururent en période de néphrite aigüe avec un taux d'urée dépassant 1 gramme. D'autres survécurent plusieurs semaines ou plusieurs mois; la néphrite évolua vers la chronicité; l'azotémie resta dans des chiffres faibles ou atteignit et dépassa 1 gramme.

On pouvait se demander si l'azotémie n'était pas

imputable à une désintégration des tissus de l'animal, due à l'autophagie qui se serait produite par suite du manque d'alimentation. Il se serait agi d'un mécanisme analogue à celui qui s'observe dans l'athrepsie ou à la période terminale des grandes azotémies. Mais cette pathogénie ne peut être adoptée; les lapins se nourrissaient bien; plusieurs moururent sans avoir diminué de poids, certains mêmes avaient engraissé.

D'autre part, on ne peut expliquer l'azotémie par une incapacité du rein à éliminer la grande quantité d'albuminoïdes contenue dans l'alimentation par la poudre de lait ou par la poudre de viande: nous avons vu l'azotémie persister chez un lapin que nous avions remis, après le régime d'albuminoïdes animales, au régime végétarien.

La rétention d'urée est donc imputable à une néphrite qui s'est toujours vérifiée à l'examen histologique post mortem .

Nous avons recherché si l'azotémie pouvait rétrocéder :

Un lapin, devenu azotémique (1gr.60) sous l'influence du régime d'albuminoïdes animales, fut soumis ensuite à un régime végétarien; six jours après, son urée sanguine s'abaissait à 0gr.34. Soumis de nouveau au régime d'albuminoïdes animales, l'urée subit une nouvelle élévation et le lapin mourut.

Un autre lapin, devenu azotémique (1gr.12) après un régime d'albuminoïdes animales, fut soumis à un régime végétarien et à l'ingestion de chlorure de sodium. Ce nouveau régime n'eut aucune action sur l'azotémie.

De même, un autre lapin demeura azotémique, bien que le régime d'albuminoïdes animales fut supprimé.

Un lapin fut soumis alternativement à des régimes d'albuminoïdes animales et à des régimes végétariens. L'azotémie apparaissait sous l'influence des albuminoïdes animales, elles disparaissait sous l'incluence du régime végétarien. Plusieurs fois nous avons fait varier ainsi le régime, et, chaque fois, nous avons vu l'action de l'alimentation sur l'urée sanguine.

De ces expériences on est en droit de conclure que l'azotémie peut rétrocéder quand le lapin revient à un régime végétarien; mais elle peut aussi persister. Ce fait est à rapprocher de ceux qui s'observent dans les néphrites humaines aigues ou subaigues: chez l'homme, l'agent nocif supprimé, l'élimination uréique peut redevenir normale si les lésions ne sont pas trop accentuées.

Il est un autre symptôme que nous avons étudié chez plusieurs lapins et qui, croyons nous, n'avait pas encore été recherché d'une façon suivie dans les néphrites expérimentales: l'élévation de la tension artérielle.

Pour étudier la T.A. systématiquement, il n'était pas possible d'utiliser les appareils de physiologie qui mettent une artère de l'animal en communication directe avec un manomètre inscripteur; ces appareils ne permettent pas de prendre la T.A. plusieurs fois de suite, comme nous en avions l'intention. Nous avons donc fait construire, avec notre collègue et ami Paul Truffert, une petite poche en caoutchouc pouvant se gonfler et s'adapter à une cuisse de lapin. Nous mettions cette poche en communication avec un oscillomètre de Pachon.

Pour prendre la T.A. d'un lapin, nous fixions l'animal sur un appareil de Latapie, en ayant soin de ne pas comprimer ses membres, et nous adaptions un coussinet dans la région lombaire pour que le lapin fût dans un plan parfaitement horizontal. L'animal maintenu dans cette position, nous mettions la poche de caoutchouc autour de la cuisse. Pour la prise de la tension, il y a deux remarques à faire : 1° il ne faut pas s'attendre à constater de fortes amplitudes d'oscillation de l'aiguille comme on en constate en prenant la T.A. chez l'homme; 2° on doit se méfier des trémulations fibrillaires des muscles qui peuvent faire osciller l'aiguille; ces oscillations, étant irrégulières et inégales, se distinguent facilement des oscillations communiquées par l'artère; chez certains animaux, cependant, les trémulations sont telles que la T.A. ne peut être prise.

Les résultats ne sont que comparativement exacts; des résultats intrinsèquement exacts ne pouvant être obtenus chez le lapin qu'avec des appareils mettant une artère en communication directe avec un manomètre inscripteur: c'est pourquoi, dans les expériences suivantes, nous n'avons pas cru devoir mentionner les chiffres que nous avons trouvés.

Nous désirons signaler seulement qu'en nous plaçant toujours dans les mêmes conditions d'expérience, nous avons constaté chez certains lapins néphritiques une élévation de tension de 1 cm.2, 1cm.7, 2cm.7, 3cm. à l'oscillomètre. Parfois, à l'autopsie de ces lapins, il nous a semblé qu'il existait une hypertrophie du ventricule gauche du coeur.

Il peut donc se manifester dans les néphrites expérimentales un syndrome d'hypertension comparable à celui qu'on observe dans les néphrites humaines.

*
* *

L'étude histopathologique des reins de lapins morts après un régime d'albuminoïdes animales est des plus intéressantes.



Lésions cellulaires et congestion représentant le premier stade de la néphrite. On constate de la dégénérescence granuleuse des cellules des tubes; des cylindres hyalins, granuleux ou hématiques et des cellules desquamées dans la lumière des tubes; de la congestion ou de l'oedème des glomérules; enfin des hémorragies intertubulaires.

A un stade plus avancé apparaît le début de la sclérose. Le tissu conjonctif du rein s'hyperplasie. On observe par place des travées de tissu fibreux et de cellules embryonnaires.

Ces travées irradient, le plus souvent, de la capsule épaissie vers l'intérieur du parenchyme rénal, entourant en totalité ou en partie des tubes et des glomérules; on voit même parfois des tubes que la sclérose rétrécit et étouffe. Certains glomérules sont envahis de cellules rondes.

Nous avons vu, dans un cas, d'une façon des plus manifestes, le tissu fibreux prendre naissance au niveau des vaisseaux. Les artères, d'où semblait émaner le tissu fibreux, étaient atteintes d'artérite.

Il résulte de nos examens histologiques que la sclérose est à points de départ soit capsulaire, soit vasculaire.

Ces expériences sur le lapin font donc assister à la transformation de la néphrite épithéliale en néphrite interstitielle.

Les lésions hépatiques concomitantes sont, soit de la dégénérescence graisseuse des cellules, soit des hémorragies entre les travées hépatiques, soit enfin de la sclérose centro et périlobulaire. La sclérose est surtout accentuée dans les espaces portes.

*
* *

On ne peut qu'émettre des hypothèses sur la pathogénie de ces lésions du rein et du foie.

Quelle que soit la pathogénie, il est intéressant d'observer qu'en transformant l'alimentation d'un animal dont l'organisme est accoutumé à assimiler et à éliminer un régime spécialisé, tel que le régime végétarien, on détermine des lésions hépatiques et rénales parvenant même au stade de sclérose. Il est enfin remarquable de constater que l'on peut provoquer expérimentalement des rétentions azotées comparables à celles des néphrites humaines.

A titre de comparaison, nous avons essayé la reproduction de la néphrite par ingestion massive de substances nocives.

En alimentant des lapins avec du blanc de céruse, nous avons déterminé une néphrite aigüe avec azotémie et des lésions uniquement épithéliales.

Le premier lapin, après neuf jours d'une alimentation composée uniquement de blanc de céruse mêlé à du son, mourut avec anurie. Son poids baissa de 1.100 grammes et l'urée, qui était avant l'expérience de 0 gr.484, atteignit 1 gr.982. L'autopsie n'ayant pu être pratiquée immédiatement après la mort, les organes étaient trop altérés pour qu'on put tenir compte des lésions.

Le deuxième lapin, après six jours pendant lesquels il n'eut pour toute alimentation que du son avec du blanc de céruse, mourut. Son poids baissa de 570 grammes et l'urée, qui était avant l'expérience de 0 gr. 09, atteignit 1 gr.936. Anurie. L'autopsie, faite dans de bonnes conditions, montra des reins très congestionnés. L'examen histologique décela de très nombreuses traînées hémorragiques dans la région médullaire, s'insinuant entre presque tous les tubes droits; lésions de glomérulite; quelques noyaux des tubes contournés étaient en pycnose; de nombreuses cellules des tubes contournés avaient subi la dégénérescence granuleuse. Les tubes droits étaient presque tous remplis par des cylindres hyalins, granuleux ou hématiques ou bien par des cellules desquamées; la lumière des tubes contournés était obstruée soit par les éléments précédents, soit uniquement par l'augmentation de volume des cellules.

Dans ces azotémies interviennent les lésions rénales, l'anurie et la désintégration des albumines tissulaires de l'animal.

VI

SPIROCHETES OBSERVES DANS DES REINS DE NEPHRITE AIGUE OU CHRONIQUE.

Sur l'histo-microbiologie des néphrites syphilitiques Soc. de Biol. Séance du 14 Décembre 1912. (En collaboration avec MM. Le Play et Sézary).

Avec MM. Le Play et Sézary nous avons imprégné à l'argent, selon la méthode de Bertarelli et Volpino, des fragments de reins provenant de sujets morts de néphrite aigue ou chronique. Ces sujets n'étaient pas syphilitiques (antécédents et stigmates nuls, réaction de Wassermann négative dans les cas où elle a été pratiquée); il s'agissait de saturnins, d'artério-séléreux et d'un tuberculeux de dix-neuf ans atteint de néphrite parenchymateuse.

Nous avons mis en évidence, dans l'exsudat albumineux et dans les cylindres homogènes qui occupent la lumière des tubes urinaires sécréteurs et excréteurs, des filaments fortement imprégnés en noir comme le tréponème de la syphilis, manifestement linéaires et non composés de ces granulations juxtaposées que donne parfois le précipité argentique. Certains de ces filaments sont acculés aux cellules bordantes; il en est même qui paraissent intra-cellulaires (ce qui est peut-être une illusion).

Quelques-uns sont très fins et présentent des spires étroites et régulières; ces types, rares, mais indéniables, simulent le tréponème de la syphilis.

A côté d'eux, on en voit de plus nombreux, qui sont épais, sinueux, irrégulièrement spiralés.

Ces filaments sont tantôt isolés, tantôt groupés dans certaines régions et particulièrement dans la substance corticale. Nous n'en n'avons trouvé ni dans le tissu interstitiel, ni dans les glomérules, ni dans les parois vasculaires.

Par leur forme, ils rappellent le tréponème. Les premiers types prêtent particulièrement à la confusion et, à côté d'eux, les seconds pourraient être considérés comme des spirilles déformés par leur séjour dans le liquide urinaire; la difficulté du diagnostic nous a été confirmée par le professeur Hoffmann, auquel nous avons montré nos préparations.

Or, nous croyons, étant données d'une part la fré-



quence avec laquelle nous les avons retrouvées dans les néphrites et la rareté du tréponème dans les lésions viscérales syphilitiques, d'autre part leur présence dans des néphrites non syphilitiques, que ces filaments doivent être radicalement distingués du tréponème. Leur nature même nous échappe: ils sont invisibles après coloration à l'hématéine-éosine; l'orcéine ne les teinte pas (ce qui élimine leur nature élastique); peut-être s'agit-il de filaments chromatiniens provenant de noyaux détruits, peut-être aussi de microorganismes non déterminés.

Quoi qu'il en soit, l'imprégnation argentique de l'aorte, des artères, du foie, des surrénales, ne montre rien de semblable; la même confusion ne peut donc exister dans ces organes.

La cause d'erreur que nous signalons nous paraît utile à retenir. Dans certaines observations de néphrite syphilitique de l'adulte, on a signalé en effet la présence de tréponèmes soit dans les urines (Hirschberg, Mac Lennan, Dreyer et Toepel, Barth et Michaux), soit dans les coupes du rein (Le Play et Sézary, Faroy). Or, dans beaucoup de ces cas, si ce n'est dans tous, il est très probable qu'il s'agissait des filaments que nous venons de décrire.

Il faut donc tenir pour non convaincants les cas analogues, où des filaments spiralés se trouveraient uniquement dans les tubes urinaires, contre les cellules bordantes et dans les cylindres, alors qu'ils feraient défaut dans le tissu interstitiel, les glomérules ou les parois vasculaires. Des localisations parenchymateuses plus intimes, comme on les a constatées dans la syphilis héréditaire du rein, un aspect moins atypique constitueraient au contraire des arguments en faveur de l'authenticité des tréponèmes.

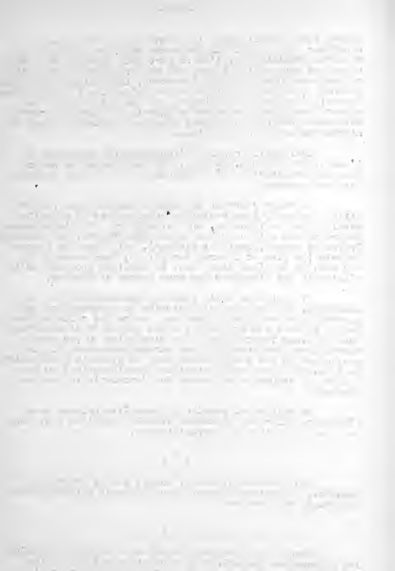
On voit aussi combien il faut être prudent dans l'interprétation des filaments spiralés que l'on peut trouver dans les urines des syphilitiques.

*
* *

Deux auteurs japonais, Yutaka Kou et Tomomitsu Watabiki, ont retrouvé depuis ces filaments spiralés dans des coupes de néphrite.

*
* *

Depuis ces dernières années on a appris à connaître les spirochètes pathogènes et non pathogènes de l'urine. Aussi est-il intéressant de rappeler ces faits constatés par nous dès 1912.



ETUDE SUR L'ANAPHYLAXIE.

I

ANAPHYLAXIE ET ANTIANAPHYLAXIE DIGESTIVES.

Etude physio-pathologique et thérapeutique d'un cas d'urticaire géante. Anaphylaxie et antianaphylaxie alimentaires. Presse médicale, 23 Novembre 1916 (En collaboration avec M. Pagniez).

Nouvelles observations d'anti-anaphylaxie digestive. Soc. méd. des Hôp. Séance du 6 Juin 1919 (En collaboration avec M. Pagniez).

Essai d'une thérapeutique préventive de certaines migraines. Soc. méd. des Hôp. Séance du 3 avril 1919 (En collaboration avec MM. Pagniez et Nast).

Nous avons publié en 1916 avec M. Pagniez une observation d'urticaire géante dont l'étude physio-pathologique et thérapeutique nous a amenés à un traitement préventif basé sur les lois de l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie.

L'étude de l'urticaire a cessé seulement dans ces dernières années d'être exclusivement clinique. Un grand progrès a été réalisé le jour où M. Widal, en collaboration avec MM. Abrami, Brissaud et Joltrain, a mis en évidence dans l'urticaire la réalité des troubles humoraux qu'on était seulement jusqu'alors en droit de soupçonner au cours de cette maladie.

En étudiant un cas d'urticaire géante, M. Widal a en effet montré que, dans la crise d'urticaire d'origine alimentaire, les phénomènes cutanés sont précédés de tout un ensemble de phénomènes vasculo-sanguins, identiques à ceux que l'on observe au cours du choc anaphylactique. Par là même se trouvait établi que l'urticaire, ou au moins certaines variétés d'urticaire, représente une forme d'accidents anaphylactiques.

Nous avons observé un malade chez lequel nous avons pu également mettre en évidence la crise vasculo-sanguine initiale de l'urticaire. L'étude prolongée de ce cas nous a permis d'arriver à une thérapeutique préventive de la crise urticarienne, basée de façon rigoureuse sur ce qu'on est en droit aujourd'hui d'appeler les lois de l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie.

Le malade qui fait l'objet de cette observation est un homme de 29 ans. Très bien portant, il n'a jamais eu aucune maladie jusqu'en mars 1915. A ce moment, il est pris brusquement d'accidents articarisiens qui, au début,

évoluent suivant le type classique de la maladie Quincke: oedèmes localisés, siègeant de préférence à la face, tuméfiant l'oeil, l'oreille, la moitié du front ou la moitié du cou, durant plusieurs heures et s'effaçant peu à peu sans laisser de traces.

A dater de ce moment, le malade est atteint d'urticaire chronique. Pas un jour ne se passe sans qu'il ait quelque accident cutané.

Ce qu'on sait des causes de l'urticaire nous incitait à chercher avant tout s'il n'existait aucune relation entre l'alimentation et l'apparition des phénomènes cutanés chez notre malade. Une série d'essais nous amena bientôt à cette conclusion que l'urticaire était bien, malgré l'apparence, d'origine alimentaire. En effet, mis à la diète hydrique pendant 72 heures, le malade n'avait aucun accident: ni placards urticariens, ni prurit. Soumis à une alimentation mixte, il avait son urticaire habituelle; soumis à une alimentation végétale, il avait une urticaire moyenne; soumis au lait et aux oeufs, il avait une urticaire violente. Les aliments hydro-carbonés ne donnaient lieu à aucun accident, pas plus que la diète hydrique.

L'urticaire était donc bien d'origine alimentaire, mais, fait remarquable, elle se produisait après l'ingestion de toutes les albumines, aussi bien végétales qu'animales; les albumines animales avaient seulement la particularité de provoquer une urticaire plus accusée. On comprend dès lors que le malade n'ait pu lui-même établir l'origine alimentaire de ses accidents, les essais de régime végétarien qu'il avait effectués n'ayant pû amener qu'une diminution dans l'importance des manifestations de la maladie.

Ceci étant établi, nous nous sommes demandés si les crises d'urticaire étaient accompagnées ou précédées de modifications humorales.

Nous avons tout d'abord recherché s'il se produisait, après l'ingestion d'albumines végétales, les deux modifications vasculo-sanguines essentielles qui se constatent dans les phénomènes d'ordre anaphylactique: la diminution des leucocytes en circulation dans le sang et la chute de la pression artérielle. Nous avons observé ces deux phénomènes de la façon la plus nette.

En possession de ces données, nous avons cherché à reproduire une crise analogue après l'ingestion d'albumines animales. Afin que le sujet ne fût pas en puissance d'accidents urticariens au moment de l'expérience, nous l'avions soumis à un jeûne préalable de trois jours pendant lesquels il n'absorbait que de l'eau. Le repas d'albumine se composa de trois oeufs et un litre de lait. La crise vasoulo-sanguine survint : chute considérable des leucocytes et de la tension artérielle. Vingt minutes après, la crise d'urticaire éclata, sous forme de trois placards d'urticaire de grande dimension. La crise cutanée se poursuivit les heures

suivantes, cependant que les leucocytes et la pression revenaient à un taux normal.

De ces deux expériences, on était en droit de conclure que l'ingestion d'albumines animales ou végétales provoquait une crise vasculo-sanguine d'ordre anaphylactique. Cette crise vasculo-sanguine, dénommée par M. Vidal et ses élèves crise hémoclasique précède la crise cutanée.

Seules les albumines déterminaient la crise cutanée que préludait la crise hémoclasique. Si le sujet ingérait des aliments d'où les albumines étaient exclues, non seulement la crise hémoclasique et la crise cutanée ne se manifestaient pas, mais la leucocytose et l'élévation de la tension artérielle apparaissaient, ainsi qu'il est en règle chez l'individu normal pendant la période digestive.

Nous avons recherché si, en plus de la baisse leucocytaire et de la chute de la tension artérielle, il était possible de déceler, au cours de la crise hémoclasique, d'autres phénomènes.

Le pourcentage leucocytaire a montré qu'il se produisait pendant la crise une inversion de la formule leucocytaire. Au cours d'un repas de sucre, nous n'avons pas constaté cette inversion de la formule leucocytaire. Elle constitue donc bien un phénomène s'ajoutant à ceux de la crise vasculo-sanguine.

Nous n'avons pas étudié d'une façon systématique, d'heure en heure, les troubles de la coagulation sanguine. Mais, des quelques essais que nous avons effectués, on peut conclure qu'au moment de la crise la coagulation était plus rapide.

Nous avons, en outre, recherché dans le sérum la présence de précipitines vis à vis de l'ovalbumine. Nous avons employé une solution d'ovalbumine à 10 pour 100 dans l'eau salée physiologique. Nous mélangions une partie de sérum et neuf parties de la solution. Les tubes étaient placés à l'étuve pendant cinq heures puis conservés à la température du laboratoire.

Chez notre malade, on constatait que d'une façon régulière le sérum mis en présence de la solution d'ovalbumine, déterminait un trouble, et, après vingt-quatre heures, un précipité, Celui-ci était très accusé quand le malade était en période de digestion d'ovalbumine; il l'était beaucoup moins pendant la digestion d'albumines végétales et de sucre.

Le mode d'apparition et la nature des accidents une fois précisés, la question d'amener leur suppression se posait.

Diverses tentatives de traitement furent faites chez

notre malade sans aucun succès. La médication par le chlorure de calcium, l'adrénaline en injections, l'autohémothérapie, les régimes n'avaient donné aucun résultat.

L'application a notre cas des données qu'on possède sur l'antianaphylaxie, nous a amenée avec M. Pagniez à une thérapeutique beaucoup plus simple, très efficace et qu'il nous reste à exposer maintenant.

On sait que, pour un animal en état d'anaphylaxie, l'injection d'une dose n de la substance vis à vis de laquelle il est sensibilisé entraîne immédiatement l'apparition d'accidents violents. Si, au lieu d'injecter à l'animal cette dose n, on lui injecte une quantité minima, le centième de la dose utile par exemple, non seulement les accidents ne se produisent pas, mais de plus l'animal est immunisé vis à vis de l'injection de la dose n et celle-ci ne donne plus lieu à la production d'aucun accident. C'est le phénomène de l'antianaphylaxie.

M. Besredka, à qui ont doit de très beaux travaux sur l'anaphylaxie, en a déduit une méthode qui permet à la sérothérapie de se mettre à l'abri des accidents que peut entraîner une injection de sérum faite à un sujet qui est en état d'anaphylaxie en raison d'injections antérieures. Cette méthode consiste à injecter d'abord une ou plusieurs petites doses du sérum, puis une heure après à faire sans danger l'injection totale de la dose utile.

On pouvait dès lors se demander si, en faisant ingérer à notre malade avant ses repas une petite quantité des aliments qui chez lui provoquent l'urticaire, on ne lui permettrait pas de bénéficier des réactions de l'antianaphylaxie.

Le résultat dans cette voie a dépassé notre attente et, dès le premier essai, il a été reconnu qu'on pouvait effectivement s'opposer par ce procédé si simple à l'apparition des accidents d'urticaire. Le 29 septembre, le malade ingère à 9h30 2 grammes de pain et 6 grammes de pommes de terre cuites à l'eau. A 10h,30 il prend un repas composé de 200 grammes de pommes de terre, 100 grammes de haricots, 2 bananes, 200 grammes de pain et 250 grammes de vin. Dans les heures qui suivent il ne ressent aucun prurit et aucun élément d'urticaire n'apparaît.

Au repas du soir on observe la même technique avec un résultat identique.

Les expériences que nous avons alors instituées en partant de cette première constatation nous ont amenés aux conclusions suivantes :

L'ingestion de pain seul avant un repas de végétaux n'est pas suffisante pour préserver le sujet. De même l'ingestion de lait n'est pas suffisante pour neutraliser l'effet nocif de la viande. L'ingestion de pommes de terre n'est pas suffisante non plus vis à vis de la viande.



Pour éviter l'apparition d'urticaire, c'est-à-dire les accidents anaphylactiques, il faut que le malade ingère une petite quantité d'aliments analogues à ceux qui composeront son repas. Il y a même une certaine spécificité d'après laquelle la protection vis à vis des albumines animales n'est réalisée de façon exacte que par les albumines animales de même nature et la protection vis à vis des albumines végétales que par les albumines végétales.

Ce fait est de haut intérêt au point de vue théorique et le procédé thérapeutique constituait déjà une acquisition précieuse. Toutefois il en résultait dans l'application une suggestion incommode pour le malade. Aussi était-il intéressant de chercher si les produits albuminoïdes dérivés, en l'espèce les peptones, n'étaient pas susceptibles de remplacer les aliments en nature dans leur rôle protecteur. L'expérience a montré qu'il en était bien ainsi, et en prenant une heure avant le repas un cachet de 50 centigr. de peptone, le malade a pu non seulement ingérer impunément des repas de légumes et de pain, mais même le régime commun des hôpitaux, y compris les aliments qui présentaient pour lui le caractère le plus nocif, le lait et les oeufs.

Pour compléter l'observation, restait à établir si, en même temps que l'urticaire, la crise vasculo-sanguine avait été supprimée par l'ingestion préalable de peptone. C'est ce que nous constatâmes : Le repas, précédé de l'ingestion de peptone, n'amène plus ni leucopénie ni chute de la pression. Le chiffre des globules blancs, au contraire, s'élève dans les heures qui suivent le repas, c'est-à-dire que le sujet se comporte absolument comme un sujet normal: il présente alors la leucocytose digestive classique. De même, la formule leucocytaire reste normale, le chiffre des polynucléaires ne variant pas. La tension sanguine ne subit que de légères modifications qui se traduisent par une augmentation minime quatre heures après le repas. Enfin, les précipitines n'existent que pendant la période digestive - plusieurs heures après le repas - : le sang recueilli avant le repas et le sang recueilli une heure après donnent un sérum qui, mélangé à la solution d'ovalbumine, ne produit aucun précipité et aucun trouble.

Tout repas qui n'est pas précédé de l'ingestion de 0 gr.50 de peptone s'accompagne d'une crise urticarienne.

L'observation que nous venons d'analyser nous paraît intéressante à plus d'un titre.

Elle est superposable dans ses grandes lignes à l'observation d'urticaire alimentaire qu'avait étudiée M. Widal, Nous avons retrouvé dans notre observation ce qu'il a proposé d'appeler la <u>crise hémoclasique initiale</u> c'est-à-dire cet ensemble de phénomènes vasculo-sanguins par lesquels se traduit le choc anaphylactique. Et, dans



notre observation comme dans la sienne, cette crise hémoclasique est le premier phénomène décelant les réactions dont l'organisme est le siège pendant les heures qui suivent l'introduction de la substance vis à vis de laquelle il est en état de sensibilité spéciale, c'est-à-dire d'anaphylaxie.

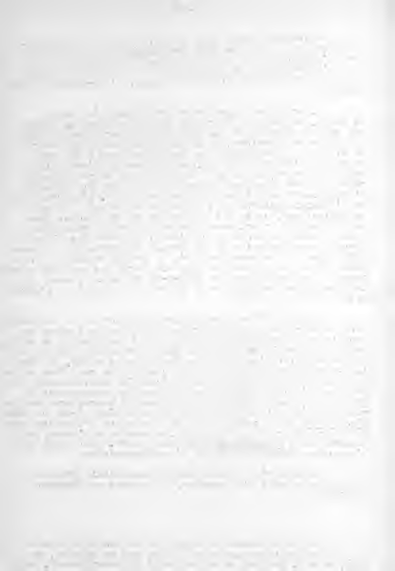
L'urticaire alimentaire est, comme l'a établi M. Widal, une maladie d'origine anaphylactique. Le malade qui en est atteint est un individu en état d'anaphylaxie vis à vis de certaines albumines hétérogènes. Dans le cas de M. Widal l'anaphylaxie se manifestait vis à vis des albumines d'origine animale; dans notre cas l'anaphylaxie existait non seulement pour les albumines animales, mais même pour les albumines végétales. Les lois qui régissent l'anaphylaxie se retrouvent chez ces sujets. L'introduction de l'albumine hétérogène à doses fortes entraîne la crise anaphylactique, crise qui s'effectue en deux temps. Dans un premier, s'accomplissent les modifications humorales, dont la chute de tension artérielle, la chute des globules blancs, avec inversion de la formule leucocytaire, les modifications de la coagulabilité, le prurit expriment à nos yeux l'importance. Dans un deuxième temps les manifestations cutanées se développent et celles-ci demeurant pendant de longues heures les témoins de la secousse dont tout l'organisme a été le siège.

Cette manière de voir tire une nouvelle et éclatante confirmation des données thérapeutiques que nous avons pu établir en les déduisant des lois de l'anaphylaxie. En effet, tout cet ensemble de réactions qui se déroulent suivant le rythme régulier d'un mécanisme parfaitement réglé, la simple ingestion préalable d'une petite quantité de ces mêmes albumines hétérogènes suffit à en empêcher le développement. De même que l'injection,d'une petite dose de sérum suffit à préserver le sujet contre les accidents d'anaphylaxie consécutifs à l'injection d'une dose forte du même sérum, de même <u>l'ingestion</u> d'une petite quantité d'albumine hétérogène suffit à préserver le sujet contre les accidents d'anaphylaxie consécutifs à <u>l'ingestion</u> d'une dose forte. Ici comme là, l'organisme obéit aux lois de l'antianaphylaxie.

Le fait même de réactions d'anaphylaxie obtenues par <u>ingestion</u> est, croyons-nous, une donnée entièrement nouvelle.

*
* *

Les faits observés depuis par de nombreux auteurs et par nous montrent que nous n'avons pas eu affaire, en 1916, avec M. Pagniez, à un cas isolé ou exceptionnel, mais que les données établies d'après notre premier malade ont un caractère de généralité qui permet de considérer qu'on se trouve là en possession d'une véritable méthode applicable dans de nombreux cas, non seulement aux urticaires,mais à diverses dermatoses ainsi qu'à la migraine et à des troubles digestifs variés.



*
* *

Ainsi, la méthode d'antianaphylaxie digestive que nous avons préconisée avec M. Pagniez, consiste en l'introduction par voie digestive, un certain temps avant l'ingestion de l'aliment nocif, d'une petite dose de cet aliment. Cette dose infinitésimale est par elle-même, inoffensive et préserve contre la dose déchaînante.

Dans les cas que nous avons observés où le sujet était anaphylactisé pour des albumines variées, animales ou végétales, nous avons employé la peptone. Quand il s'agissait d'un sujet anaphylactisé pour des aliments spéciaux, tels que oeufs, lait, poisson, nous avons, dans certains cas, employé avec de bons résultats, la substance en nature. Ainsi, chez un individu ayant des accidents après l'ingestion d'oeufs, nous avons donné, une heure avant un repas devant comprendre des oeufs, une toute petite quantité d'oeufs.

Depuis que nous avons fait connaître les premiers résultats montrant l'efficacité de l'anaphylaxie digestive, diverses urticaires d'origine alimentaire, ont été traitées par ce moyen. Dans plusieurs cas d'urticaire récidivante, les résultats ont été démonstratifs. La prise du petit repas préventif, sous forme d'un cachet de 0gr,50 de peptone, a empêché le retour des crises d'urticaire ou bien a atténué ces crises et les a fait bientôt disparaître.

Cette thérapeutique avant tout préventive, s'est montrée, dans un certain nombre de cas, curative. Après quelques semaines, ayant suspendu le traitement, il nous a été donné, parfois, de constater que le sujet était désensibilisé: son terrain humoral s'était modifié à tel point que les aliments autrefois nocifs, étaient devenus inoffensifs.

*
* *

Les observations suivantes fixeront sur la façon d'appliquer la méthode.

En Juin dernier, à la Société Médicale des Hôpitaux, nous avons rapporté avec M. Pagniez le cas d'un médecin atteint d'urticaire à type de maladie de Quincke. Les poussées d'urticaire se succédaient sans interruption depuis un mois. Il prit alors un cachet de 0 gr.50 de peptone une heure avant chaque repas. Deux poussées d'oedème notablement, moins aigues, survinrent encore pendant les huit premiers jours du traitement. Les crises disparurent ensuite définitivement. Le traitement fut encore continué quinze jours, puis cessé. Cette maladie de Quincke, pendant un an que le malade fut soumis à l'observation, ne récédiva pas.

Dans le même travail, nous avons rapporté l'observservation d'une dame, atteinte d'urticaire à répétition



depuis deux ans, qui, par l'ingestion de 0gr.50 de peptone une heure avant les repas qu'elle savait être nocifs, parvint à éviter tout accident. Quand elle négligeait de recourir aux cachets préventifs, elle avait encore des poussées d'urticaire.

Nous citerons encore à titre d'exemple, l'observation d'une dame de 37 ans que nous avons suivie ces derniers mois. Depuis l'âge de 10 ans jusqu'aujourd'hui, sauf pendant une grossesse à l'âge de 19 ans et pendant les quatre années consécutives, elle avait, tous les jours, quand elle prenait une alimentation normale, une poussée d'urticaire survenant une heure après le repas. Elle incriminait les oeufs (sauf les oeufs à la coque peu cuits) les poissons, les crustacés, le veau, les sauces épicées, les fraises, les framboises, le vin, l'alcool. Quand elle se soumettait pendant plusieurs jours de suite à un régime composé d'oeufs à la coque peu cuits, de pâtes, de viandes grillées (sauf le veau) de pommes de terre cuites au four, elle voyait l'urticaire progressivement disparaître. Mais, après ce régime, quand elle reprenait une alimentation ordinaire, les crises revenaient beaucoup plus fortes qu'avant; à cause de cela elle avait renoncé aux régimes spéciaux. En Juin dernier, nous lui conseillons de prendre 0 gr.50 de peptone une heure avant chacun des deux principaux repas (comme le petit repas du matin n'était pas susceptible, affirmait-elle, de lui donner de l'urticaire nous ne conseillâmes pas la peptone préventive avant ce petit repas.) Pendant trois semaines elle fit, après l'ingestion de peptone Byla, des repas composés des aliments pour elle les plus nocifs tels que homard, tourteau de mer, et jamais elle ne vit survenir de criss d'urticaire. Les seules fois où des poussées d'urticaire apparurent, ce furent après des repas qui n'avaient pas été précédés du cachet de peptone. Au bout de trois semaines, elle cessa la peptone. Bien qu'elle ne fit plus attention à la composition de ses repas, jamais plus l'urticaire ne réapparut. Il semble donc bien qu'elle ait été désensibilisée.

Nous pourrions citer encore d'autres observations non moins démonstratives où des crises d'urticaires provoquées par l'ingestion d'albumines diverses furent empêchées radicalement par l'ingestion d'un cachet de peptone une heure avant le repas, et d'autres observations où les crises furent atténuées par cette thérapeutique préventive, puis disparurent.

L'ingestion préalable de peptone ne doit pas être continuée indéfiniment. Au bout d'un certain temps, il est bon de suspendre le traitement; on observe le sujet, et, si besoin est, on reprend le traitement pendant quelques jours ou semaines. Il est préférable de faire ainsi des cures espacées pour se rendre compte de l'action de la thérapeutique antianaphylactique et aussi pour qu'il ne se produiss pas d'accoutumance de l'organisme. Dans les cas rebels ce traitement discontinu nous a semblé donner de meilleurs résultats que le traitement continu.



Lorsque le sujet est sensibilisé à un aliment spécialement, cet aliment peut, comme nous l'avons dit, au lieu de peptone, lui être donné en petite quantité, préventivement. Nous avons publié à la Société Médicale des Hôpitaux le cas d'un jeune homme qui avait depuis l'âge de 12 ans, toujours des crises d'urticaire à la suite de l'ingestion de homard, de langouste, de crabe ou de bouillabaisse. En lui faisant ingérer, une heure avant un repas comprenant du homard, une quantité minime de hommard (gros comme un dé à coudre) ou bien avant un repas comprenant de la langouste, une quantité minime de langouste, ce jeune homme, grand amateur de crustacés, n'a plus jamais eu d'urticaire ni de sensation anormale, sauf, une fois, quelques légères démangeaisons. L'efficacité de la méthode a été prouvée par le fait qu'en Novembre 1918, ayant mangé du homard sans petit repas préalable, il eut, après, une forte crise d'urticaire.

Il y a quelques mois, nous avons étudié le cas d'un homme en état d'anaphylaxie pour les oeufs. Deux minutes environ après l'ingestion d'oeufs, ce sujet présentait des accidents cutanés et généraux qui se prolongeaient pendant un temps variable. En lui faisant ingérer une toute petite quantité d'oeuf, un certain temps avant un repas comprenant deux oeufs, nous empêchâmes presque complètement l'éclosion des accidents.

Dans l'urticaire produite par des substances médicamenteuses, la méthode antianaphylactique a été utilisée avec succès. Héran et Saint-Girons, appliquant notre technique dans un cas d'anaphylaxie à la quinine, caractérisée par de l'intolérance absolue et de l'urticaire, ont fait ingérer à leur sujet 0gr.50 de sulfate de quinine une heure et demie avant une dose déchaînante de quinine; de cette façon, les accidents ont pu être évités.

*
* *

Cette méthode antianaphylactique a été employée aussi dans le prurit. M. Louis Ramond nous a communiqué deux cas remarquables de prurit sans cause connue durant depuis quatre et cinq ans, qui disparurent sous l'action de l'ingestion de peptone. Voici le résumé d'une de ces observations.

Madame S.T., 52 ans, rentière.- Depuis sa ménopause, survenue il y a quatre ans, elle se plaint d'un prurit intolérable, survenant surtout l'après-midi, entre 5 et 7 heures et dans la nuit. Il n'existe aucune lésion cutanée ni papule prurigineuse, ni plaque d'urticaire. De nombreux dermatologistes ont été consultés. Aucun traitement externe ou interne n'a amené de soulagement. L'opothérapie ovarienne a échoué. Le 20 Février 1919, les cachets de peptone sont prescrits une heure avant les repas. En 15 jours l'amélioration est remarquable. Elle est complète en un mois. Le 28 Novembre 1919, la malade est revue: jamais le prurit n'avait reparu.



⁂

Dans les migraines nous avons montré avec MM. Pagniez et Nast, les succès que l'on pouvait obtenir par un cachet de peptone donné régulièrement une heure avant les repas. Depuis un an, nous avons étudié de nouveaux cas qui confirment entièrement les premiers résultats que nous avons rapportés.

Voici, à titre d'exemple, une observation :

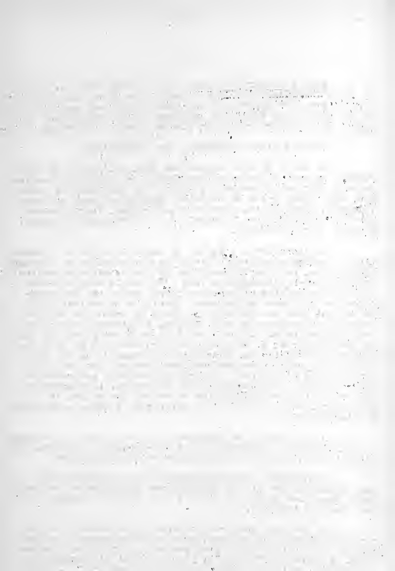
M. X..., 34 ans, migraineux depuis l'âge de 10 ans. Jusqu'à 20 ans crises bi-hebdomadaires de céphalée et vomissements exigeant le repos et, toutes les six semaines environ, une grande crise de migraine ophtalmique avec mouches volantes, hémaniopsie, paraphasie, vertiges, fourmillements dans la moitié gauche du corps, violente céphalée frontale, nausées et vomissements.

Amélioration à l'âge de 20 ans à la suite de l'adoption du régime végétarien: disparition des crises de migraine ophtalmique, mais persistance des crises de migraine ordinaire bi-ou tri-hebdomadaires. Vers l'âge de 31 ans, un essai de retour au régime alimentaire normal amène une recrudescence des accidents migraineux, aboutit à un véritable état de mal qui dure une huitaine de jours et motive la reprise du régime végétarien mitigé. Depuis, la situation ne s'est pas modifiée et M. X... est resté sujet à des migraines aussi fréquentes; il a, de plus, toujours souffert de troubles dyspeptiques variés qui à certaines époques de sa vie ont été très accusés et se caractérisent surtout par des pesanteurs, de la flatulence, des éructations très nombreuses et une somnolence très accusée après les repas. La constipation est fréquente avec exagération au moment des crises de migraine; celles-ci sont souvent suivies de débâcle polyurique et diarrhéique.

D'une famille de migraineux, M. X... aurait une bonne santé, n'étaient ses migraines et ses troubles digestifs. Il est atteint d'une très forte myopie et d'astigmatisme.

De nombreux essais thérapeutiques ont été tentés sans résultat. Des divers analgésiques l'antipyrine est celui qui a donné les meilleurs effets; mais depuis longtemps tous sont devenus inactifs.

En Décembre 1916 est commencé le traitement par un cachet de 0 gr.50 de peptone, pris une demi heure avant chacun des deux principaux repas. Pendant quinze jours, aucune crise migraineuse n'apparaît, même à l'état d'ébauche, alors qu'avant le traitement les intervalles d'une crise à l'autre ne dépassaient jamais cinq jours. Le traitement qui avait été commencé le 5 Décembre est suspendu le 20; le 26 apparaît une crise de migraine. Le traitement est repris, les migraines cessent, et la médication est continuée jusqu'à la fin de Janvier 1917. A ce moment elle est suspendue, les migraines ne reparaissent que sous forme d'une crise de



céphalée légère tous les dix à quinze jours.

En juillet 1917 les migraines reparaissent tous les trois à quatre jours, d'intensité moyenne. Le traitement est repris avec le même résultat et poursuivi pendant trois semaines. Depuis, il n'a pas été repris et les migraines n'ont pas reparu jusqu'en mars 1919; de temps à autre cependant survient une ébauche caractérisée par une céphalée légère au réveil. L'existence a été transformée. D'abord par l'effacement à peu près complet des migraines, par l'aptitude retrouvée au travail soutenu, et aussi, fait intéressant, par un changement complet dans le fonctionnement du tube digestif. Dès le début du traitement, en effet, ont disparu les flatulences, les éructations, les douleurs après les repas, les somnolences, en même temps que se régularisait le fonctionnement intestinal. Enfin le régime alimentaire a pu sans inconvénient être changé, et depuis deux ans la viande, les oeufs, etc... sont ingérés sans inconvénient.

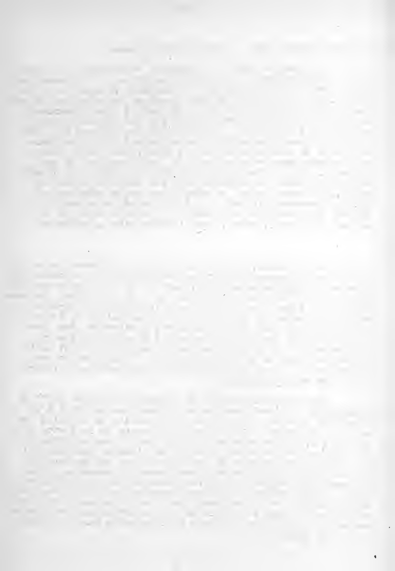
Des malades, migraineux anciens, invétérés, chez qui toutes les thérapeutiques curatives avaient été essayées, en l'espace de quelques semaines, parfois de quelques jours, sous l'influence d'une quantité minime de peptone ingérée un certain temps avant les repas, virent leurs accès s'espacer, diminuer d'intensité, disparaître, et disparaître de façon durable pendant des mois. Ces sujets paraissent même susceptibles, par une série de cures, d'être définitivement débarrassés d'une maladie vraiment insupportable qui avait pendant de longues années entravé leur existence. Ce sont là des faits à coup sûr curieux, mais qui prêtent à interprétation et à discussion.

Nous croyons qu'on peut d'abord considérer qu'il ne s'agit pas là d'amélioration ou de guérison relevant d'un mécanisme psychique. La migraine vraie est, on le sait, une maladie tout aussi rebelle que l'épilepsie ou la goutte à la suggestion, et les malades auxquels nous avons eu affaire étaient indiscutablement atteints de migraine authentique: les caractères typiques de leur affection, son ancienneté, sa résistance aux thérapeutiques jusque là essayées l'établissent sans aucun doute. Indépendamment de ces présomptions d'ordre général, l'étude attentive que nous avons faite de nos malades et de la façon dont leur organisme a répondu au traitement nous a convaincus que les résultats obtenus ne pouvaient s'expliquer de façon satisfaisante par une simple action de suggestion.

*
* *

Dans certains troubles d'origine digestive, on obtient parfois d'excellents résultats en utilisant la méthode d'anti-anaphylaxie digestive.

Dans des cas d'asthme, d'autre part, nous avons obtenu avec M. Pagniez, et d'autres auteurs ont obtenu après



nous, des modifications très appréciables de l'état du sujet; mais ces modifications ont été peu durables.

*
* *

Cette méthode antianaphylactique ne compte pas que des succès. Nous avons observé, et d'autres ont observé aussi, des cas d'urticaires récidivantes, rebelles, dans lesquels aucun résultat ne put être obtenu. Peut être ces urticaires ne sont-elles pas d'origine alimentaire ou sont-elles causées par un aliment que nous ignorons. Peut être le repas préventif (en l'espèce, la peptone) est-il en trop grande ou en trop petite quantité, ou bien le laps de temps entre le repas préventif et le grand repas est-il trop considérable ou trop court. Ces phénomènes d'anaphylaxie sont si complexes, l'organisme réagit avec une sensibilité telle à l'agent vis à vis duquel il est anaphylactisé, que l'on peut considérer chaque cas comme particulier, tout individu a son mode réactionnel qui lui est propre. On conçoit donc que la technique à employer pour modifier le terrain humoral au point d'empêcher le déclanchement des crises ne saurait être le même dans tous les cas. S'il est démontré aujourd'hui par nos recherches avec M. Pagniez, que l'antianaphylaxie digestive est possible, il est certain que, dans son mode d'application, cette méthode est sujette à de multiples variations.

*
* *

En résumé, par la méthode d'antianaphylaxie digestive, on est à même de s'opposer à l'apparition de réactions variées, essentiellement polymorphes, et dont chaque organisme conditionne le type, mais que relie une commune origine anaphylactique.

II

LE CYCLE CLINIQUE DE L'ANAPHYLAXIE.

SENSIBILISATION. ANAPHYLAXIE. DESENSIBILISATION.

Anaphylaxie à l'antipyrine apparue après une longue phase de sensibilisation. Désensibilisation. Cte Rendu de l'Acad. des Sc. séance du 12 janvier 1920. Presse méd. 4 février 1920. (En collaboration avec M. Fernand Widal).

Les modifications humorales qui aboutissent à l'état anaphylactique, donc nous devons la découverte à M. Charles Richet, sont déterminées d'ordinaire par les substances albuminoïdes. Cependant un certain nombre d'observations déjà publiées prouvent que les substances cristalloïdes peuvent avoir la même action. Nous avons rapporté avec M. Widal un nouvel exemple d'un état anaphylactique produit chez une femme par une substance non albuminoïde: l'antypirine. Il s'agissait bien d'une anaphylaxie véritable et non d'une de ces cas d'intolérance médicamenteuse ou d' "idiosyncrasie" qu'on observe dès la première ingestion: c'est donc dans le cadre de l'anaphylaxie alimentaire que doit prendre place l'observation que nous allons détailler.

Nous avons pu suivre ici avec une grande précision tout le cycle de l'anaphylaxie: il nous a été donné de retrouver dans l'anamnèse la phase de sensibilisation, de déclancher à volonté des accidents cutanés, enfin de parvenir à la désensibilisation. Aussi cette observation nous semble-t-elle avoir une portée d'ordre général .

*
* *

Nous avons reconstitué par l'histoire de la malade la longue période de sensibilisation, ayant duré neuf ans, pendant laquelle cette femme put ingérer de l'antypirine sans ressentir aucun trouble.

Dès son enfance elle avait eu des migraines qui plus tard survinrent principalement aux périodes menstruelles. A 24 ans, elle prit pour la première fois un cachet d'antypirine et, depuis, continua régulièrement cette médication à chaque migraine. L'antypirine fut tout à fait bien tolérée jusqu'à l'âge de 33 ans. C'est alors que la malade éprouva les premiers symptômes du diabète. A la même époque elle eut des accidents cutanés à la suite d'absorption d'antypirine. Ces accidents furent-ils déclanchés sous l'influence d'une transformation du milieu humoral due à un diabète concommitant ? Cette hypothèse ne peut qu'être soulevée. Toujours est-il que depuis lors, chaque nouvelle ingestion d'antypi-

rine fut suivie d'accidents du même type : Quelques minutes après la prise d'un cachet, la malade avait dans la région labiale une sensation de brûlure, les lèvres et leur pourtour devenaient rouges et tuméfiés. Quelques heures après, de petites vésicules apparaissaient sur cet érythème; les jours suivants ces vésicules se désséchaient.

Malgré ces accidents qui se reproduisaient avec une régularité absolue, ayant toujours la même localisation après chaque absorption du médicament, la malade continua à prendre de l'antipyrine toutes les fois qu'elle souffrait de migraines, c'est-à-dire environ une fois par mois. A l'âge de 42 ans, un médecin lui conseilla de cesser ce médicament.

Lorsqu'elle entra à l'hôpital Cochin, em février 1919, pour se faire traiter de son diabète, cette femme était agée de 49 ans. Depuis 7 ans elle n'avait plus jamais absorbé d'antypirine; et cependant l'état d'anaphylaxie persistait, comme nous le montrèrent les essais que nous fîmes. Nous vîmes 9 minutes après l'absorption d'antipyrine les accidents cutanés apparaître. Ces accidents furent caractérisés par une sensation de brûlure périlabiale avec oedème rouge localisé, persistant quelques heures, suivi le lendemain d'une nouvelle poussée semblable.

La malade était donc toujours anaphylactisée à l'antypirine et les accidents étaient du même type qu'autrefois : même localisation, même caractère de l'érythème. Il est à remarquer seulement que l'érythème, qui se terminait autrefois avec des vésicules, se termine maintenant avec une desquamation.

Nous avons fait, les semaines suivantes, une série d'essais. Le 22 février, la malade ingère 0 gr.75 d'antypirine; le 24 février 0 gr.50, le ler mars 0 gr.25; le 6 mars 0 gr.10.

Après chaque absorption d'antipyrine, nous avons vu se déclancher des phénomènes reproduisant ceux que nous venons de relater. Ils survenaient dans un laps de temps variant entre quatre et douze minutes après l'ingestion. Ils débutaient soit par du prurit, soit par une sensation de chaleur ou de cuisson dans la région labiale. En même temps que ces symptômes subjectifs ou quelques minutes après, les signes objectifs se manifestaient: érythème avec oedème localisé aux lèvres et à leur pourtour. Les accidents avaient une durée moyenne de quelques heures à 24 heures. La desquamation était inconstante. On observait parfois plusieurs poussées successives.

L'intensité des accidents était indépendante de la dose ingérée, que ce fut 0gr.75, 0gr.50, 0gr.25, ou 0gr.10.

Chez cette malade, la phase de sensibilisation fut, comme on vient de le voir, extrêmement longue: elle dura 9 années. C'est seulement après ces neuf années que la malade fut anaphylactisée. De 33 à 42 ans, elle eut des accidents toutes les fois qu'elle ingérait de l'antipyrine.

Pendant sept années, de 42 à 49 ans, elle s'abstint de ce médicament. Il est remarquable de constater qu'après ces 7 années l'état anaphylactique persistait encore, sans modification.

Dans ce cas d'anaphylaxie à l'antipyrine, bien que nous ayons recherché la crise hémoclasique immédiatement après l'absorption et que nous ayons poursuivi l'étude du sang et de la tension artérielle après le début des accidents cutanés, nous n'avons pu déceler cette crise. Il se peut que, dans ces cas où les accidents cutanés surviennent si rapidement après l'ingestion déchaînante, la crise hémoclasique soit extrêmement fugace et qu'il soit impossible de la mettre en évidence par nos moyens d'investigation. Dans les observations d'urticaire où n us avons pu la constater comme prélude aux accidents apparents, les phénomènes se déroulaient suivant un rythme beaucoup plus lent.

Nous avons poussé plus avant l'étude de ce cas. Nous nous sommes efforcé avec M. Widal de rechercher quelle était la dose la plus faible capable de provoquer des accidents; nous avons, d'autre part, essayé la méthode d'antianaphylaxie digestive.

Il ressort de ces essais successifs qu'une dose minime de 5 centigr. provoquait une crise semblable à celles déterminées par les doses de 50 et 70 centigr., avec cette seule différence que la crise apparaissait plus tardivement.

La dose de 2 centigr. provoqua une fois des accidents légers au bout de 50 minutes seulement; une autre fois aucun symptôme n'apparut. C'était bien la dose la plus faible capable de déclancher la crise. Avec 1 centigr., nous n'avons observé aucun symptôme.

Nous avons utilisé la méthode antianaphylactique en faisant absorber à la malade la dose minime de 0gr.03, 0gr.02 0gr.01 ou 0gr.005 d'antipyrine une heure avant de lui faire ingérer la dose massive de 0gr.25 ou 0gr.50. Tantôt les manifestations cutanées furent évitées, tantôt la malade ressentit seulement un peu de prurit dans la région labiale, avec ou sans érythème, durant une ou quelques minutes. Cependant, de ces faits, nous ne saurions tirer aucune conclusion parce qu'ils ont été observés à une époque où commençait à s'établir la désensibilisation de notre malade. En effet, le 5 avril, c'est-à-dire 50 jours après la reprise de l'antipyrine, nous constations qu'une dose massive de 50 centigr. ne déterminait plus que des accidents insignifiants.

L'état anaphylactique disparut progressivement si bien que, soixante-quatre jours après la reprise du médicament nocif, la malade put absorber impunément 1 gr. de ce médicament. Depuis lors, pendant trois mois et demi, à maintes reprises, nous lui avons fait prendre de l'antipyrine à la dose de 1 gr; jamais les accidents ne réapparurent,même pas le prurit, Nous avons donc obtenu la complète désensibilisation.

Dans le traitement de l'anaphylaxie alimentaire il faut, en effet, distinguer la méthode d'antianaphylaxie et la méthode de désensibilisation. Par la méthode d'antianaphylaxie, on a pour but d'empêcher l'apparition de la crise en faisant absorber au malade une dose minime de la substance active une heure avant l'absorption de la dose déchaînante; on prévient ainsi une crise, mais on laisse subsister l'état anaphylactique. Par la méthode d'antisensibilisation, sous l'influence de l'absorption répétée de la substance à laquelle l'organisme est sensible, on supprime l'état anaphylactique, on affranchit l'organisme définitivement.

Une désensibilisation comparable à celle que nous avons obtenue a été réalisée par M. Lesné chez un sujet en état d'anaphylaxie alimentaire en le vaccinant d'une façon répétée par des doses infinitésimales de la substance anaphylactisante. Finizio, Schoffield, Finkelstein, Guy Laroche et divers autres auteurs, par des doses extrêmement minimes, même homeopathiques, progressivement croissantes de lait ou d'oeufs parvinrent à la désensibilisation de sujets en état d'anaphylaxie pour le lait ou l'oeuf. Avec M. Pagniez, en supprimant les crises anaphylactiques, nous vîmes chez certains malades disparaître l'état anaphylactique.

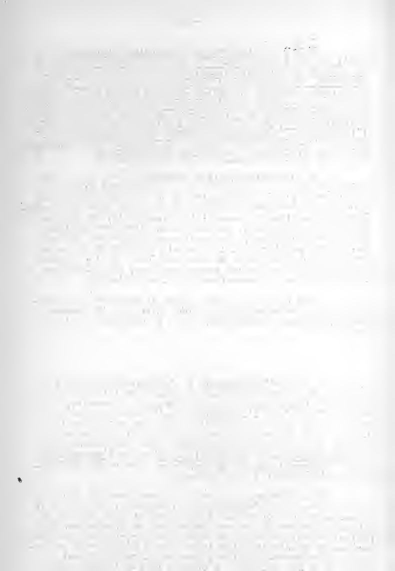
Dans le cas que nous venons de rapporter, la désensibilisation s'opéra par la simple action de la substance anaphylactisante donnée aussi bien à dose massive qu'à dose minime.

*

* *

Ce fait d'anaphylaxie à l'antipyrine a semblé à M. Widal et à nous intéressant à plus d'un titre. Il dépasse la portée d'un simple fait d'anaphylaxie alimentaire. C'est tout le "cycle" de l'anaphylaxie qu'il nous a permis de suivre avec une précision expérimentale dans une observation clinique qui a porté sur une période vingt cinq années. L'étude des trois phases observées chez notre malade, celle de préparation ou de sensibilisation, celle d'anaphylaxie, celle de désensibilisation comportent chacune des enseignements qui méritent d'être retenus.

Tout d'abord, dans ce cas, comme dans une série d'autres observations d'anaphylaxie alimentaire, on voit que la préparation de l'organisme a nécessité un laps de temps de plusieurs années et une action répétée de la substance anaphylactisante. Il en est de même, semble-t-il, dans les phénomènes de sensibilisation imputables à l'inhalation de certaines substances. M. Widal, avec MM. Lermoyez, Abrami, Brissaud et Ed. Joltrain, a observé un cas d'asthme dans lequel la phase de préparation de l'organisme fut extrêmement longue : il s'agissait d'un marchand de moutons dont les crises d'asthme étaient provoquées par l'odeur des moutons; pendant trente-cinq ans, cet homme a vécu journellement au contact de ces animaux sans jamais ressentir le moindre malaise; c'est seulement après ce laps de trente-



cinq ans, qu'il eut sa première crise d'asthme.

Au contraire, dans les cas d'anaphylaxie déterminée par la voie sous-cutanée ou par la voie vasculaire, la préparation peut ne durer que quelques semaines ou quelques jours et il n'est pas besoin que la substance anaphylactisante agisse plusieurs fois pour que l'organisme soit sensibilisé.

Ainsi, les processus de sensibilisation qui aboutissent aux crises anaphylactiques en clinique sont parfois tout différents de ceux que l'on observe en expérimentation. L'observation clinique montre la nature agissant lentement, insidieusement, mettant parfois de longues années à réaliser les modifications du terrain humoral qui auront pour conséquence l'état anaphylactique.

Il est remarquable que, sous l'influence de certaines substances introduites par la voie digestive ou sous influence de certaines odeurs, s'opèrent à bas bruit dans notre organisme des transformations insensibles qui finissent par en modifier la constitution, à tel point que la moindre trace de cet aliment ou de cette odeur déclanche un brusque déséquilibre qui se traduit par la crise anaphylactique dont l'expression clinique se réalise sous forme d'asthme, d'accidents cutanés, de troubles nerveux ou digestifs.

L'état anaphylactique, une fois installé, a persisté exactement suivant le même type chez notre malade pendant les neuf années durant lesquelles elle ingérait chaque mois de l'antipyrine. Nous avons retrouvé cet état d'anaphylaxie, inchangé, sept ans après que la malade avait cessé complètement l'usage du médicament.

Enfin cet état d'anaphylaxie, qui avait duré pendant un si long temps, a dipparu chez cette femme sous l'influence de la reprise du médicament absorbé cette fois, non plus d'une façon espacée, à un mois d'intervalle comme jadis, mais d'une façon subintrante, alternativement à doses grandes et petites, parfois, à une heure d'intervalle. Deux mois ont suffi pour obtenir la désensibilisation et libérer la malade de son état d'anaphylaxie si tenace.

Le "cycle" que nous avons observé avec une telle précision dans le cas de cette anaphylaxie à l'entipyrine doit exister pour une série de substances que nous ingérons et de particules que nous inhalons. Comme l'a si bien exprimé M. Charles Richet, il est probable que l'anaphylaxie alimentaire intervient pour modifier notre état d'équilibre perpétuellement instable et pour nous constituer une personnalité humorale, de même que les souvenirs et les sensations antérieurs nous créent une personnalité psychologique Un fait comme celui que nous venons de rapporter prouve que ces transformations ne sont pas définitives. La même cause qui a produit la sensibilisation peut, sous l'influence de variations dans son mode d'intervention provoquer la désensibilisation.

La vie est faite, sans doute, en partie de ces sensibilisations et de ces désensibilisations qui changent sans cesse notre tempérament en modifiant notre constitution humorale.

Chez l'homme, divers troubles morbides sujets à retour périodique peuvent apparaître à certains moments de la vie et dans la suite ne plus se manifester. Ainsi, l'asthme, la migraine sont des maladies qui se transforment avec le temps; elles vieillissent; elles ont leur retour d'âge, comme le disait Lasègue, elles peuvent même complètement disparaître. Or, précisément, il est aujourd'hui établi que ces deux maladies, l'asthme et la migraine, au moins dans certaines de leurs modalités, obéissent aux lois de l'anaphylaxie.

L'observation clinique, souvent si délicate, permet rarement de saisir les modifications qui s'opèrent insidieusement dans notre organisme, et cela parfois sous l'influence d'impondérables. De loin en loin cependant, un fait se présente à nous dans des conditions telles qu'il nous permet de suivre la série de ces transformations avec une précision expérimentale; il mérite alors d'être enregistré avec le plus grand soin parce qu'il peut aider par comparaison à saisir la signification de certains phénomènes pathologiques jusque là inexplicables. C'est en réunissant des faits comme celui que nous avons rapporté avec M. Widal que l'on parviendra peu à peu à reconnaître l'origine d'une série de troubles dont la cause doit remonter à une sensibilisation préalable de l'organisme et dont la guérison pourra être cherchée dans la désensabilisation.



ETUDES SUR LES MALADIES INFECTIEUSES

I

CHOLERA.

Notes sur l'épidémie de choléra de Constantinople de novembre-décembre 1912. Gaz. des Hôp. 21 janvier 1913 (En collaboration avec M. P.L. Simond).

Notes sur le choléra à Constantinople et en Thrace de 1910, à 1913. Société de Pathologie exotique. Séance du 8 avril 1914. (En collaboration avec M. P.L Simond)

EPIDEMIOLOGIE- MODE DE PROPAGATION DU CHOLERA.

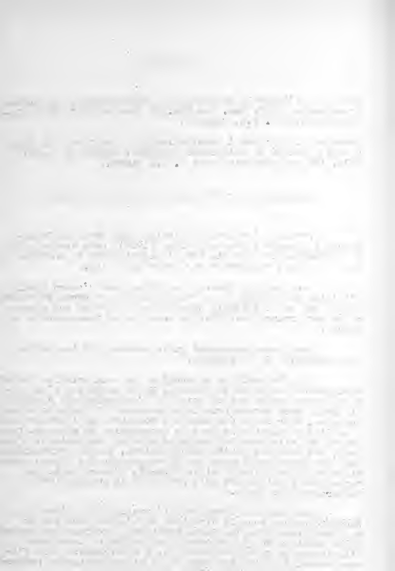
Pendant l'épidémie cholérique qui sévit en Thrace durant la guerre turco-balkanique (1912), nous sommes allé à Constantinople pour étudier l'épidémiologie du choléra et faire quelques recherches sur cette affection.

Avec M. P.L. Simond nous avons tout d'abord étudié l'origine de l'épidémie de Constantinople et avons pu reconnaître que cette épidémie devait être attribuée aux mouvements des troupes recrutées en Anatolie et transportées en Thrace.

Nous avons recherché quels avaient été les moyens de propagation de la maladie.

Dès l'apparition du choléra les eaux potables furent accusées de véhiculer le vibrion. Notre attention s'est naturellement portée sur ce point de l'épidémiologie cholérique et durant deux années nous avons poursuivi l'étude de cette question. Nous avons été amenés à conclure que l'eau potable n'avait joué aucun rôle dans la propagation du choléra. Deux ordres de faits nous ont conduits à cette conclusion : d'une part, les analyses tantôt hebdomadaires, tantôt journalières que nous avons pratiquées sur l'eau potable des divers quartiers de Constantinople et de Scutari, d'autre part. les caractères particuliers qu'a présentés la propagation du choléra dans la ville.

Les analyses d'eau ont été pratiquées à l'Institut Bactériologique sous la direction de l'un de nous par un chef de laboratoire, M. Osman Nouri Bey, spécialement chargé de ce service. En se conformant aux règles en usage pour l'isolement du vibrion cholérique, à aucun moment nous n'avons réussi à isoler des eaux de la ville un microbe présentant les caractères d'un vibrion cholérique. Par contre, nous avons, à trois reprises, rencontré et isolé des vibrions hydriques qui ne présentaient aucun des caractères d'un vibrion cholérique vrai.

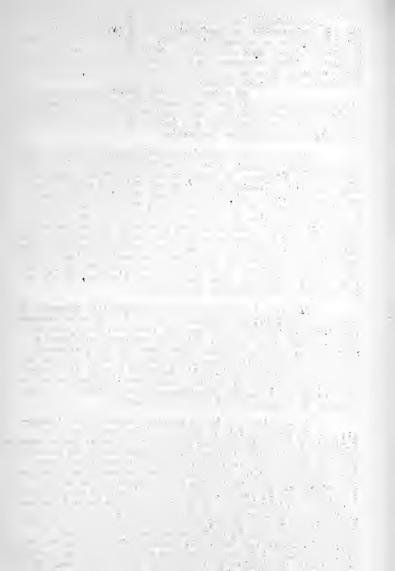


La distribution des cas et l'évolution des épidémies ont été constamment en opposition avec l'hypothèse d'une propagation de la maladie par l'eau de boisson. Ce qui frappe tout d'abord dans l'évolution des épidémies dont nous nous occupons, c'est l'absence de foyer localisé dans un bâtiment dans une rue, dans un quartier (à une seule exception près, l'épidémie de l'Asile d'aliénés de Soutari)
. En somme, les cas urbains proprement dits, c'est-à-dire ceux qui se sont manifestés parmi la population civile de Constantinople, ont toujours été des cas dispersés et la plupart du temps des cas isolés qui n'ont pas fait souche dans leur voisinage immédiat.

Enfin on sait que l'on attribue aux épidémies d'origine hydrique certains caractères particuliers : elles sont massives et frappent un grand nombre de personnes dans un même quartier alimenté par l'eau infectée; de plus, elles ont une évolution rapide, atteignant un peu de jours leur point culminant, et s'éteignent très rapidement. A aucun moment nous n'avons pu relever des faits de ce genre. Sans doute, certaines maisons ont eu plusieurs malades, mais ces faits ont été presque exceptionnels et se sont surtout présentés dans la banlieue et dans les quartiers bas où l'évacuation des ordures est le moins bien assurée; d'autre part, la contagion directe seule pouvait expliquer ces cas. S'il y a eu des quartiers plus éprouvés que d'autres, il n'y a pas eu d'épidémie massive de quartier.

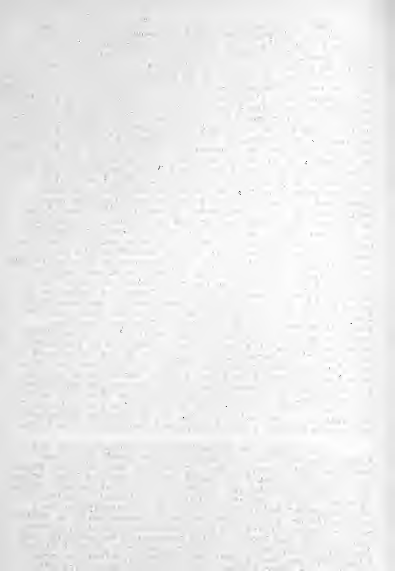
Il est à noter encore que la population ottomane des diverses races peuplant Constantinople a été la seule touchée. Les éléments européens étrangers, français, italiens, anglais, allemands, russes, qui sont cependant extrêmement nombreux et consomment les mêmes eaux que les indigènes, n'ont pas été atteints par le choléra, si ce n'est tout à fait exceptionnellement. Cette immunité ne peut être rapportée, à notre avis, qu'aux conditions d'habitat, de moeurs et surtout à l'absence de fréquentation des éléments importateurs du choléra, militaires et émigrés.

Il paraît y avoir un rapport direct entre l'intensité de la propagation du choléra et les conditions qui facilitent la souillure des mains, des pieds et des vêtements par les déjections virulentes. La contamination du sol et l'encombrement sur le terrain exposé aux souillures sont des conditions particulièrement importantes, à en juger par les faits qui se sont passés à Constantinople et sur le territoire de la guerre. Nous avons signalé la contagiosité vraiment extraordinaire du choléra dans les camps d'Hademkeuï-Derkos en novembre et décembre 1912. Le sol de ces camps était inondé de déjections cholériques. Pour se préserver du froid de la nuit les soldats dépouillaient de leurs vêtements les cadavres. Malades et bien portants couchaient serré les uns contre les autres sur le sol infecté. Toutes les conditions se trouvaient donc réunies pour qu'aucun homme ne pût éviter de souiller ses mains et par suite l'eau et les aliments qu'il consommait.



Sur une moindre échelle, les mêmes faits se sont reproduits à Constantinople dans les campements de soldats établis à l'intérieur des mosquées de Sainte-Sophie et de Sultan Ahmed. Ces soldats provenaient du territoire de la guerre où ils avaient subi la défaite; ils présentaient les mêmes conditions de misère et de démoralisation que les troupes des camps d'Hademkeuï. Plusieurs milliers d'hommes avaient été enfermés dans l'enceinte des deux mosquées dont les cours mesurent chacune plus d'un hectare de superficie. En raison du désarroi qui régnait à ce moment, ils ne reçurent ni tentes, ni matériel de couchage; leur nourriture était à peine suffisante; ni fossés, ni lieux d'aisance n'avait été établis pour déposer les ordures. Dès les premiers cas de choléra déclarés, la situation au point de vue de la contagion directe se trouva donc identique à celle des camps. Le développement de l'épidémie fut aussi le même : au bout de quelques jours à peine, la mortalité atteignait un taux exorbitant. On relevait les cadavres par vingtaine chaque matin dans les deux campements. Il est possible que l'eau de boisson fût à Hademkeuï un des agents de la propagation du choléra. Cette eau provenant des ruisseaux qui avoisinaient ou traversaient les camps infectés pouvait être contaminée par les déjections. Le fait toutefois n'a pas été vérifié. Mais dans l'épidémie des mosquées de Constantinople, on ne saurait incriminer l'eau d'avoir en aucune manière concouru à la propagation. Les mosquées reçoivent l'eau de la ville et cette eau est distribuée dans les cours par un grand nombre de robinets pour permettre aux nombreux fidèles qui viennent à la prière de faire leurs ablutions rituelles. Or ces robinets déversent l'eau non dans des bassins, mais directement sur une dalle d'où elle s'écoule dans les égouts. Il s'ensuit que les soldats ne pouvaient boire que l'eau recueillie directement au jet du robinet et non l'eau de bassins suspects d'être contaminés. Ces robinets courts placés à environ 1 mètre au-dessus du sol ne pouvaient matériellement pas constituer des intermédiaires de contagion. Il eut été indispensable que l'eau fût souillée avant l'arrivée au robinet pour qu'elle pût propager le choléra; or, ainsi qu'on l'a vu, nos recherches démontrent qu'à aucun moment, elle n'a renfermé des vibrions de KOCH.

Cet exemple de propagation par contact parmi les troupes isolées dans les mosquées nous paraît avoir une certaine importance. On peut en déduire que, dans les camps d'Hademkeuï-Derkos, c'est aunsi par les contacts entre malades et bien portants que la propagation s'est presque exclusivement opérée; tout au moins, l'eau n'aurait pas joué le rôle important qu'on serait tenté de lui attribuer. On y trouve d'autre part la preuve que la transmission du choléra par contact direct est particulièrement facile, surtout quand le sol des locaux ou des campements est souillé, par les déjections. Sans doute, si ce danger du contact direct n'apparaît pas dans toutes les épidémies, c'est que pour produire son effet néfaste une condition nécessaire n'est pas toujours remplie, l'état de réceptivité du sujet qui subit le contact dangereux. Parmi les troupes des camps d'Hademkeuï, comme parmi celles qu'on avait enfermées dans l'enceinte des mosquées de Constantinople, tous les hommes



pour les raisons que nous avons précisées, étaient en état de réceptivité. De là l'allure très sévère de l'épidémie.

Parallèlement à l'épidémie des mosquées, les groupes d'émigrés campés dans le voisinage ou à l'intérieur de la ville ont été très fortement atteints par le choléra. Là également la transmission a été due au contact et la souillure du sol a joué son rôle dans cette transmission. Toutefois, comme les émigrés occupaient de vastes espaces où ils étaient disséminés, chaque famille ayant sa petite installation particulière autour du chariot qui remplaçait la maison, la contagion s'est exercée beaucoup plus discrètement que parmi les troupes. Dans ce milieu, nous avons relevé des faits qui démontrent encore le rôle du sol souillé par les déjections cholériques. C'est ainsi qu'un groupe d'émigrés campés dans un terrain vague, près de l'hôpital Gourebba, en novembre 1912, fut sévèrement atteint par l'épidémie tant que le défaut de latrines les obligea à déposer les ordures sur le sol. L'installation de latrines dans ce campement mit fin à l'épidémie.

En résumé, d'après les faits observés au cours des épidémies récentes de Constantinople, le rôle de l'eau dans ces épidémies a été nul, la transmission se serait opérée par les contacts directs : contact avec des malades, contact avec des effets et objets souillés, contact avec le sol imprégné de déjections. Le choléra nous a paru constituer au premier chef une maladie des mains sales, des mains souillées par des déjections virulentes fraichement émises. C'est la main qui aurait été le plus généralement l'intermédiaire entre les objets souillés et les aliments ou les boissons pour véhiculer le microbe du milieu extérieur jusqu'à la bouche.

Le rôle important que nous avons attribué à la souillure du sol s'accorde avec certaines conditions qui se rencontrent dans les regions où le choléra est endémique. Dans ces régions, la population est en général misérable et ignorante des habitudes de propreté: l'absence de cabinets d'aisance dans les maisons est de règle; c'est sur le sol, aux alentours des maisons que sont déposées les ordures.

Mais si l'on admet le contact direct comme moyen exclusif de propagation pour certaines épidémies, on ne s'explique pas des faits tels que la cessation complète de l'épidémie à la suite d'un froid quelque peu rigoureux. L'hypothèse de la propagation par les mouches s'accorderait mieux avec un tel phénomène.

Nous avons envisagé avec une attention particulière le rôle possible des mouches. La période à laquelle s'est manifestée l'épidémie la plus importante, celle de 1912, n'est pas une saison où les mouches abondent; cependant nous avons pu constater que ces insectes n'avaient pas disparu pendant toute la durée de cette épidémie. Ils sont devenus rares pendant les périodes fraîches de la fin de l'automne, mais n'ont disparu que dans le courant de janvier, quand le froid est devenu vigoureux. Le choléra s'est éteint presque simultanément. Nous avons recherché systématiquement dans



le tube digestif de mouches domestiques, capturées dans les cabinets d'aisance des hôpitaux de cholériques, les vibrions de KOCH. A diverses reprises, l'examen direct du contenu intestinal, nous a montré des formes de vibrions. Après ensemencement en eau peptonée on pouvait, dans les examens pratiqués après douze heures, retrouver ces formes. Toutefois, il nous a été impossible de les obtenir à l'état de pureté. Dans les cultures sur milieux solides faites en vue de l'isolement, toujours des bactéries à développement très rapide et à culture foisonnante ont étouffé toutes les autres espèces

Nous avons tenté d'autre part l'élevage des larves de mouches dans des milieux souillés par des déjections cholériques. Ces expériences ont été interrompues par l'abaissement hivernal de la température. Toutes nos larves sont mortes quand la température du laboratoire s'est abaissée à + 4°.

Si des arguments nombreux ont été fournis en faveur du mode de transmission par les mouches la preuve de sa réalité et de son importance n'a pas encore été faite. Le problème de l'arrêt du choléra en saison froide reste entier. Doit-on supposer que le froid exerce une action sur les vibrions répandus dans le milieu extérieur, qu'il gêne leur conservation ou modifie leurs caractères pathogènes ?

Ajoutons qu'il ne semble pas que le lavage du sol par les pluies abondantes suffise à enrayer la propagation. Les pluies survenues en septembre et octobre 1913 dans la région d'Andrinople n'ont pas mis fin à l'épidémie.

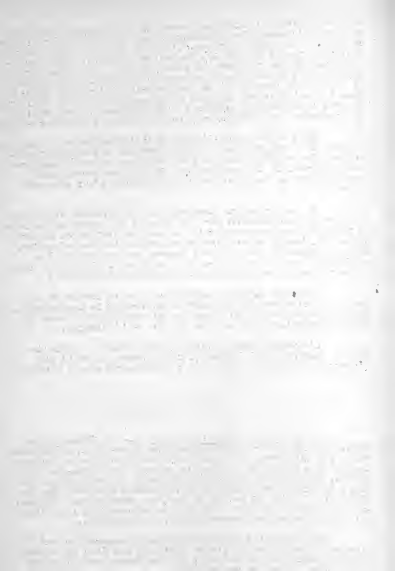
L'épidémiologie du choléra est encore remplie de points obscurs parmi lesquels, l'influence du froid sur l'arrêt des épidémies est un des plus importants à élucider.

ETUDES BACTERIOLOGIQUES

ASSOCIATION VIBRIO-SPIRILLAIRE.- A l'examen direct, dans la grande majorité des cas de choléra, existaient outre les vibrions, des spirilles. Ces spirilles se rencontraient par groupe ou isolés. On pouvait en distinguer deux sortes, soit de fins spirilles onduleux de trois ou quatre tours de spire, très grêles, se colorant faiblement par le Ziehl dilué et mieux par le Giemsa, ne prenant pas le Gram, soit des spirilles plus gros et plus colorables. Les fins spirilles étaient de beaucoup les plus fréquents.

Ces spirilles ne sont nullement comparables aux vibrions spiralés en S. Ils ne semblent pas être en rapport avec la gravité de la maladie; on les trouve dans les cas bénins comme dans les cas mortels.

Ces spirilles ne sont pas particuliers au choléra. Non seulement au cours d'entérites de natures diverses ils



sont d'une constatation fréquente, ainsi que l'ont prouvé en particulier les travaux de P. Teissier et Ch. Richet fils, mais encore les individus sains peuvent en être parfois porteurs, comme nous l'ont montré les recherches que nous avons faites en dehors même de foyers cholériques; chez les individus sains cependant, quand ils existent, ils sont en très minime quantité.

Ces spirilles ont été interprêtés différemment suivant les auteurs. Pour notre part, nous pensons que ces germes sont des saprophytes de l'intestin qui, dans certains milieux,, doivent exister chez la plupart sinon chez tous les individus. Sous l'influence d'un état inflammatoire de la muqueuse intestinale, en particulier du choléra et de la dysenterie amibienne, ils peuvent se multiplier d'une façon intense. Les faits que nous avons observés, tant dans la dysenterie amibienne que dans le choléra, ne nous permettent pas de considérer cette complication comme ayant une haute gravité.

VITALITE DU VIBRION DANS LES MATIERES CONSERVEES.- Nous avons fréquemment constaté le vibrion dans les selles datant de plusieurs jours.

Ayant conservé à la glacière pendant trois semaines six échantillons de déjections, le 21ème jour nous avons, dans trois d'entre eux, constaté à l'examen direct des vibrions que nous pûmes identifier. Dans les trois autres échantillons, la recherche à l'examen direct et par culture fut négative.

SERO-DIAGNOSTIC. - Nous avons recherché l'agglutination macroscopique du vibrion cholérique avec les sérums des malades. L'agglutination est en général faible; cependant nous avons dans quelques cas constaté des agglutinations au 1/100, au 1/200 et même au 1/250. Dans la pratique, il ne faut tenir compte que d'une agglutination positive au moins au 1/20, des individus normaux pouvant agglutiner le vibrion au 1/10.

Le taux d'agglutination varie avec les échantillons employés.

Dans les formes hypertoxiques du choléra, on peut voir l'agglutination faire défaut pendant tout le cours de la maladie.

REACTION DE DEVIATION DU COMPLEMENT. - La réaction de Bordet-Gengou nous a donné des résultats positifs avec les sérums des cholériques; mais, avec différents sérums normaux pris comme témoins, nous avons obtenu également des résultats positifs. On ne saurait donc s'appuyer sur cette réaction pour faire le diagnostic du choléra.

De ces recherches sur le séro-diagnostic et la réaction de Borget-Gengou, on peut conclure que c'est l'examen des selles qui doit rester la base du diagnostic bactériologique du choléra.

ETUDES CLINIQUES.

ERYTHEMES CHOLERIQUES.

Nous avons eu l'occasion d'observer un assez grand nombre d'érythèmes cholériques.

Les érythèmes cholériques sont connus depuis fort longtemps. Déjà Duplay en 1832 en faisait une étude détaillée et depuis de nombreux auteurs en ont décrits au cours des diverses épidémies de choléra. Un grand nombre de types ont été isolés, morbilliforme, scarlatiniforme, purpurique, papuleux, polymorphe, etc... Il est vraisemblable que certaines variétés d'érythèmes sont plus fréquentes au cours de certaines épidémies. A Constantinople, c'est le type morbilliforme que nous avons rencontré presque constamment. On conçoit combien la connaissance de ces érythèmes au cours d'épidémies de choléra est importante, car on pourrait les confondre avec des cas de typhus exanthématique.

La date d'apparition se fait au moment du stade de réaction, entre le 8e et le 12e jour; dans cinq cas seulement, nous avons vu apparaître l'éruption entre le 12e et le 18e jour et dans un cas nous l'avons vue apparaître le 7e jour.

Etant donnée la date d'apparition de ces érythèmes, on comprend que ce soit surtout dans les formes bénignes ou de moyenne intensité qu'on les observe, ces formes passant plus facilement que les formes sévères le stade dangereux de l'algidité.

Nous avons vu l'éruption débuter en des points variables; en général, c'est aux membres supérieurs qu'elle commence à apparaître. Dans quelques cas, l'éruption est d'emblée généralisée. Dans tous les autres cas, l'éruption étant apparue se généralise dans l'espace de 24 à 48 heures. Généralisée, elle prédomine presque constamment sur les membres supérieurs, le thorax, les fesses. Parfois, la face est respectée.

Dans les érythèmes à type morbilliforme, l'éruption ressemble, à s'y méprendre, à une éruption de rougeole; éléments plus ou moins circulaires, plus ou moins saillants, de la dimension d'une petite lentille à une pièce de 2 francs, de coloration rouge, s'effaçant presque toujours complètement à la pression.

Les éléments peuvent, comme dans une de nos observations, avoir l'aspect en cocarde. Au toucher les éléments n'ont pas de caractère particulier, ils no sont ni doux, ni rudes. La peau est saine entre eux, exceptionnellement elle a une teinte érythémateuse.

Les éléments augmentent bientôt de dimension et de nouveaux apparaissent. Ainsi se forment en certains points des placards plus ou moins vastes, de contours irréguliers. Les lieux d'élection pour ces placards sont les endroits de frottement, tels que région olécranienne, plis du coude, poignet, face postérieure du thorax, fesses, genoux. Quand la peau a été frictionnée, il peut se développer en ce point un placard érythémateux.

Ces caractères durent de 3 à 5 jours. Puis, à partir du 3e ou 5e jour, les éléments deviennent moins fortement teintés, violacés, ils ne s'effacent plus par la pression; en même temps, ils s'affaissent. Les jours suivants, la teinte violacée se change en coloration brunâtre. Ces taches brunes durent un temps fort variable.

Dans la majorité des cas, une desquamation apparaît : elle se montre dès le 4e jour, quelquefois plus tardivement, desquamation très variable d'allure, tantôt furfuracée, tantôt en larges squames ; d'autres fois, la desquamation est mixte. Cette desquamation a une durée très différente suivant les cas.

L'éruption s'accompagne parfois de prurit peu intense.

Quelquefois, en même temps que l'exanthème, existe un énanthème discret: rougeur diffuse ou piqueté du voile, ou bien rougeur des conjonctives. Cet énanthème dure de 1 à 3 jours, puis disparaît.

L'éruption ne s'accompagne d'aucune modification dans l'état général du sujet, la courbe thermique en général ne change pas.

Telle est l'éruption, à type morbilliforme, que nous avons rencontrée dans 24 cas sur 31 (77,41 %). Nous avons observé, en dehors de ces érythèmes morbilliformes, un cas d'érythème papuleux, un cas d'érythème miliaire et 5 cas d'éruptions polymorphes.

La mortalité a été de 25 % dans les 24 cas que nous avons pu suivre pendant toute leur évolution. Cette mortalité est un peu plus élevée que celle mentionnée par la plupart des auteurs: la statistique générale de mortalité au cours des érythèmes cholériques ne s'élève pas, en effet, à plus de 18,41 %. Cette mortalité, relativement faible, s'explique par la date d'apparition de ces érythèmes qui ne surviennent qu'au moment du stade de réaction. Quant à l'érythème lui-même, il n'entrave en rien la marche de la maladie et ne constitue pas une complication au sens propre du mot.



On pouvait se demander si ces érythèmes étaient bien imputables au choléra.

Un premier point est certain: ils surviennent chez les cholériques. Chez tous nos malades, nous avons fait l'examen des selles et nous y avons constaté des vibrions; enfin, chez six d'entre eux, nous avons étudié les vibrions isolés de leurs selles; les vibrions avaient les caractères que nous avons décrits précédemment.

Nous nous sommes assurés, d'autre part, que ces cholériques n'étaient pas porteurs d'une autre affection, en particulier que le typhus exanthématique n'était pas en cause.

Ces érythèmes ne sont pas d'origine médicamenteuse car certains de nos malades ont vu les érythèmes apparaître avant d'avoir reçu aucun médicament par voie buccale, par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse.

Ces érythèmes doivent donc rentrer dans le groupe des érythèmes décrits au cours de diverses maladies infectieuses. Mais doivent-ils être considérés comme dus à une infection secondaire ? La courbe thermique qui n'est que rarement modifiée et l'hémoculture, restée négative dans trois cas où nous avons pu la pratiquer, nous indiquent que vraisemblablement il ne s'agit pas d'érythèmes dus à une infection secondaire.

Nous arrivons ainsi à cette conclusion que ces érythèmes sont dus au choléra lui-même. Il nous semble que c'est la toxine cholérique qu'il faut invoquer dans leur génèse et le fait que ces érythèmes apparaissent au début du stade de réaction, alors que la période diarrhéique est terminée, ou presque complètement terminée, conduit à se demander si à ce moment ne se produit pas dans l'organisme une résorption des toxines qui auparavant étaient éliminées par les nombreuses évacuations.

II

FIEVRE TYPHOIDE

REMARQUES SUR LA FIEVRE TYPHOIDE ET PARATYPHOIDE CHEZ LES VACCINES ET LES NON-VACCINES, D'APRES LA STATISTIQUE D'UN SERVICE DE TYPHOIDES (Juillet-Novembre 1916)-

Annales de Médecine, mai-juin 1917. (En collaboration avec M. Pagniez).

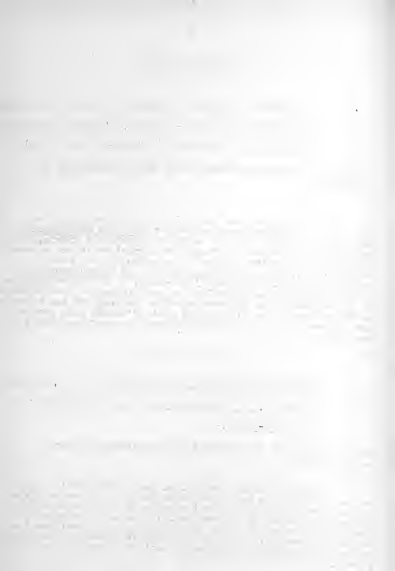
Les observations que nous avons pu recueillir en 1916, avec M. Pagniez nous ont montré chez les non-vaccinés une gravité considérable de la fièvre typhoïde à Eberth, une gravité très atténuée des formes paratyphoïdes et une proportion élevée des fièvres typhoïdes par rapport aux fièvres paratyphoïdes; chez les vaccinés contre la fièvre typhoïde, une bénignité relative, dans l'ensemble, de la fièvre typhoïde et des fièvres paratyphoïdes et une diminution considérable de la proportion des fièvres typhoïdes par rapport aux fièvres paratyphoïdes. Cette diminution) était d'autant plus grande que la vaccination avait été plus complète chez les sujets vaccinés.

DIFFERENCIATION PRATIQUE DU BACILLE D'EBERTH, DU PARATYPHIQUE A, DU PARATYPHIQUE B PAR UN SEUL MILIEU: LE GELO-GLUCO-PLOMB.-

Presse médic., 25 Octobre 1915 (En collaboration avec M. P.P. Lévy).

Il nous a semblé avec P. P. Lévy qu'il serait intéressant de réaliser un milieu permettant, en dehors de l'agglutination, qui reste le critérium incontesté, de réduire le nombre des examens du microbe isolé. Nous avons recherché, non pas un nouveau moyen de différenciation des bacilles typhique et paratyphiques, mais une simplification des procédés en usage pour faire le diagnostic bactériologique de ces germes.

Cette simplification a pour but de répondre à la question suivante : Etant donnée une hémoculture contenant soit du Paratyphique A, soit du Paratyphique B, soit du Bacille typhique, reconnaître rapidement et sans microscope quel est des trois le bacille isolé.



La réponse peut être donnée en toute certitude avec un seul milieu de culture dans les vingt-quatre heures.

Le procédé est basé sur l'association, dans le même tube de gélose, du glucose et du sous-acétate de plomb.

Le milieu que nous avons proposé est facilement réalisable et permet de supprimer les autres milieux de diagnostic.

Voici la technique que nous avons adoptée pour identifier le germe provenant d'une homéculture chez un malade présumé atteint de fièvre typhoïde ou paratyphoïde:

Le germe isolé est repiqué sur gélo-gluco-plomb. La réponse est donnée en moins de vingt-quatre heures:

Absence de fragmentation (avec ou sans brunissement) = B. d'Eberth;

Fragmentation sans brunissement = Paratyphique A;

Fragmentation avec brunissement = Paratyphique B.

Vérification du résultat par l'agglutination du germe avec un sérum spécifique.

En résumé, le gélo-gluco-plomb donne une réponse rapide, d'interprétation facile. Il simplifie le diagnostic de laboratoire.

REMARQUES SUR LA TECHNIQUE DE L'AGGLUTINATION DES BACILLES TYPHIQUES ET PARATYPHIQUES.-

Annales de Médecine, septembre-octobre 1915. (En collaboration avec M. P.P. Lévy).

L'agglutination ayant une très haute valeur pour différencier les germes typhiques et paratyphiques et, d'autre part, étant avec l'hémoculture la recherche la plus utile pour arriver dans une fièvre éberthienne ou paratyphoïde à un diagnostic exact, il importe d'en comparer les diverses techniques pour retenir la meilleure et la plus sensible.

Nous avons pratiqué en série avec P.P. Lévy des essais sur la valeur respective des deux techniques usuelles: agglutination de bacilles provenant d'une culture en bouillon et agglutination d'une culture sur gélose émulsionnée dans des liquides variés.

Ces essais ont porté, d'une part, sur des aggluti-

nations de souches microbiennes isolées par hémoculture, et, d'autre part, sur des séro-réactions pratiquées avec le sérum de sujets dont l'hémoculture était positive.

Les résultats prouvent que le procédé le meilleur et le plus sensible est celui de la culture en bouillon. Cette constatation a, dans la pratique, une grande importance: il est des sérums de malades qui agglutinent des cultures en bouillon à 1/50, 1/100 et même davantage, tandis qu'ils restent sans action sur des émulsions de cultures sur gélose; on conçoit les erreurs qui pourraient se produire en méconnaissant cette notion.

La technique de l'émulsion est, en général, moins sensible. Enfin, les liquides servant aux émulsions ne sont pas indifférents: on connaissait déjà le rôle utile du NaCl dans la réaction agglutinale; nos essais montrent le rôle adjuvant des albuminoïdes dans le liquide d'émulsion: une émulsion en eau physiologique est moins bien agglutinée qu'une émulsion en eau peptonée ou en bouillon.

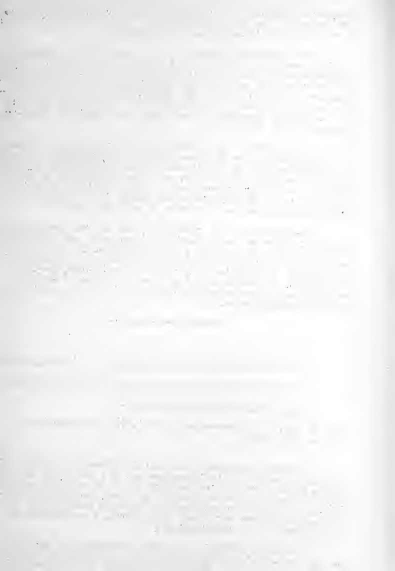
Pratiquement, ce n'est que dans les cas exceptionnels, par suite de la production d'amas dans une culture en bouillon, qu'on aura recours aux émulsions. Il sera alors préférable, au lieu d'émulsionner les bacilles en eau physiologique, ainsi qu'on le pratique d'ordinaire, de les émulsionner en bouillon. Mais, dans la règle, c'est le bouillon de culture même qui devra servir à effectuer la réaction agglutinante.

ABSENCE OU DIMINUTION MOMENTANEE DE L'AGGLUTINABILITE DE CERTAINS BACILLES TYPHIQUES OU PARATYPHIQUES APRES LEUR ISOLEMENT DE L'ORGANISME.

Ann. de méd. septembre-octobre 1916. (En collaboration avec M. P.P. Lévy).

L'identification d'un bacille d'Eberth ou d'un parathyhique récemment isolé repose sur des réactions biochimiques et sur l'agglutination par un sérum spécifique. La recherche de la réaction agglutinante est une épreuve primordiale qu'on ne saurait omettre et sans laquelle on ne peut affirmer avec certitude qu'un bacille appartient au groupe typhique ou paratyphique.

En règle générale, dès son isolement, le bacille, mis au contact d'un sérum expérimental, atteint un taux d'agglutination élevé. Parfois cependant, on observe des germes qui, tout en présentant les réactions culturales du bacille d'Eberth ou des paratyphiques, ont une agglutination nulle ou insuffisante avec les sérums homologues. Cette



absence d'agglutination n'est qu'un phénomène transitoire. De tels faits sont rares, mais en les méconnaissant on s'exposerait à rejeter du cadre des bacilles typhiques ou paratyphiques certains bacilles qui sont en réalité des bacilles d'Eberth ou des paratyphiques authentiques.

D'autre part, ces faits montrent qu'il est de toute utilité de ne pratiquer la recherche de la réaction agglutinante dans le sérum des typhiques qu'avec un bacille dont le pouvoir agglutinatif a été soigneusement noté. Si l'on faisait un sérodiagnostic avec un bacille inagglutinable récemment isolé de l'organisme, on ne saurait mettre en évidence les propriétés agglutinantes du sang.

Sur 279 hémocultures positives où l'agglutination du germe isolé a été recherchée, nous n'avons trouvé avec P.P. Lévy que 12 bacilles peu ou pas agglutinables (10 B. d'Eberth; 2 paratyphiques A), soit 4,30 pour 100 seulement. Ce faible pourcentage montre combien ces bacilles sont rares.

Nous avons étudié d'abord l'incluence des réensemencements successifs sur l'agglutinabilité de ces bacilles.

Nous avons constaté l'influence très nette des réensemencements successifs sur le taux d'agglutination. Rapidement un bacille d'Eberth reprend son aptitude agglutinative. Vers le 4e ou le 5e repiquage, le taux est déjà très élevé. Ce taux va en progressant d'une façon à peu près continue à mesure que le bacille s'éloigne de la culture primitive.

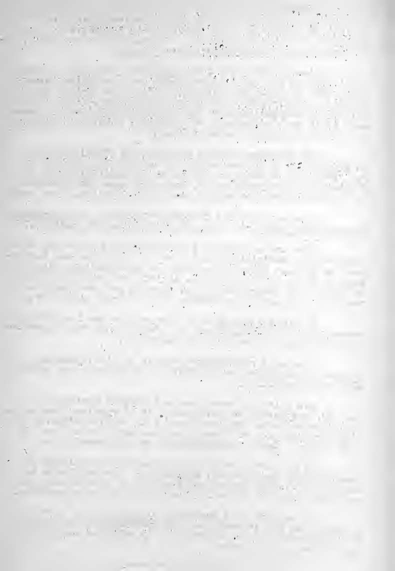
Le vieillissement a la même action que les réensemencements successifs, ainsi que l'ont prouvé déjà autrefois les expériences de Rodet et de Sacquépée.

Plusieurs réensemencements et un vieillissement de quelques mois donnent aux différents bacilles à peu près la même agglutinabilité.

Les faits que nous venons d'exposer montrent que, dans des cas rares, on peut isoler de l'organisme des bacilles possédant tous les caractères d'un bacille d'Eberth ou d'un paratyphique, mais ayant un taux agglutinatif nul ou très faible. Cette inagglutinabilité est transitoire.

Ils montrent enfin que des bacilles typhiques ou paratyphiques quelconques, éloignés de leur origine à la suite d'un vieillissement suffisant ou de générations successives, arrivent à réaliser un type à peu près uniforme.

Ce sont de tels bacilles, stabilisés par le vieillissement ou par de nombreux réensemencements, qui doivent être utilisés pour la recherche de la réaction agglutinante dans le sang des malades.



CULTURE DES BACILLES TYPHIQUES ET PARATYPHIQUES SUR SERUM HUMAIN.-

Société de Biologie. Séance du 17 Février 1917. (En collaboration avec M. Pagniez).

Les recherches que nous avons faites sur les bacilles typhiques et paratyphiques avec M. Pagniez nous ont permis d'arriver aux conclusions suivantes :

Les bacilles typhiques et paratyphiques peuvent être cultivés sur sérum humain coagulé normal, sur sérum coagulé de sujets vaccinés contre la fièvre typhoïde ou de sujets soit en cours soit convalescents de fièvre typhoïde ou paratyphoïde.

On obtient les mêmes résultats sur sérum humain non coagulé mais simplement chauffé à 56° et même à 48°.

Si l'on essaye de cultiver ces bacilles sur sérum humain non chauffé, certains échantillons ne poussent pas, d'autres poussent peu; mais si on ajoute du bouillon au sérum (1/4 de bouillon pour 3/4 de sérum ou bouillon et sérum en parties égales) la culture est possible et est même abondante.

Les bacilles cultivés sur ces différents milieux ne perdent pas leurs caractères.

Ces constatations, auxquelles il était difficile de s'attendre a priori, nous paraissent apporter un complément curieux aux notions que nous possédons sur la fixité et la spécificité des caractères des bacilles du groupe typhique.

D'autre part, la possibilité de cultiver les bacilles typhiques sur sérum humain, même sur sérum de sujets vaccinés ou immunisés, montre une fois de plus combien complexes sont les conditions de la mise en jeu du facteur humoral dans les processus de défense de l'organisme.

ETUDES SUR LE SANG

I

HEMOLYSE

PARALLELISME ENTRE LA DIMENSION DE L'HEMATIE ET LA RESISTANCE GLOBULAIRE DANS LA SERIE ANIMALE.

Parallélisme entre la résistance globulaire aux solutions chlorurées sodiques et la dimension de l'hématie chez les mammifères. Société de Biologie. Séance du 1er Mars 1919 (En Collaboration avec M. A.Lhéritier.)

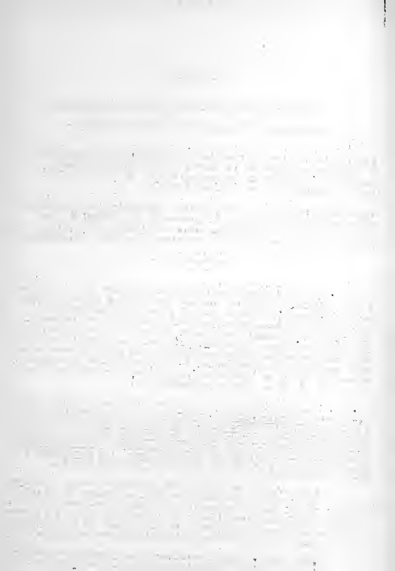
Etude comparative de la résistance globulaire aux solutions chlorurées sodiques et de la dimension de l'hématie chez les vertébrés à hématies nucléées. Société de Biologie. Séance du 1er Mars 1919 (En collaboration avec M.A.Lhéritier).

Des recherches antérieures ont montré que la résistance globulaire diffère suivant les espèces animales (Hamburger, Rywosch, Costa et Fayet, Mayer et Schaeffer,etc.) et que l'ordre dans lequel on peut classer la résistance globulaire des mammifères change suivant l'agent hémolytique (Rywosch, Mayer et Schaeffer, etc.) Ces variations sont dues aux propriétés physico-chimiques du liquide dans lequel sont immergés les globules et à la constitution protoplasmique des globules (Hamburger, Nolf), en particulier à leur teneur en lipoïdes (Mayer et Schaeffer).

Les recherches que nous avons faites nous ont montré qu'à l'état physiologique, dans la série des mammifères dont l'hématie est discoïde, existe un parallélisme entre la dimension du globule et la résistance globulaire aux solutions chlorurées sodiques: les résistances minima les plus fortes correspondent aux globules les plus gros, les résistances minima les plus faibles aux globules les plus petits.

Nous avons expérimenté sur du sang veineux et avons utilisé la technique des hématies déplasmatisées de Widal, Abrami, Brulé. Les globules étaient laissés au contact des solutions chlorurées sodiques de titres différents à la température du laboratoire (16° à 20°), pendant 12 à 15 heures et la lecture des résultats était faite après ce temps.

Nous avons établi les dimensions moyennes des hématies à l'aide de l'oculaire micrométrique. Les globules étaient pris dans leur plasma et étalés sur lame. Les préparations étaient fixées par l'alcool et colorées au Giemsa. (Les dimensions données par les auteurs ne concordent pas parce que les procédés de fixation et de coloration diffèrent et parceque les hématies d'unemême espèce animale ont



des diamètres qui varient souvent de plusieurs µ . Aussi, pour avoir des chiffres au moins comparativement exacts, - ce qui importait pour nos recherches - avons-nous fait nous-mêmes les mensurations.

ESPECES ANIMALES et Diamètres moyens des Hématies		CHIFFRES DES RESISTANCES MINIMA (Hémolyse Initiale)
Homme	7 µ 6	Entre 0,42 et 0,48 (chiffres admis par les auteurs)
Cobaye	7 µ 5	0, 44 - 0,44 - 0,44 - 0,46 - 0,46 3 foetus vivants, extraits par la parotomie quelques jours avant terme, avaient chacun une résistance minima de 0,48; la mère avait une résistance minima de 0,44
Singe (callitriche) .	7 µ 2	0,44
Singe (Macacus cynomolgus)	7 µ 2	0,44
Chien	6 µ 6	0.50 - 0.52 - 0.52 - 0.54
Lapin	6 µ 3	0.52 - 0.52 - 0.54 - 0.54.
Cheval . . . . (Inégalité globulaire marquée).	6 µ 2	0.54 - 0.54 - 0.56 - 0.58 - 0.58.
Rat (Mus alexandrinus)	6 µ	0.54 - 0.54.
Rat (Mus decumanus) .	6 µ	0.56.
Chat	5 µ 6	0.60 - 0.62 - 0.62 - 0.66 - 0.66 - 0.66.
Porc . . . . (Inégalité globulaire très accentuée : Les gros globules ont : 6 µ 6 Les petits globules ont : 4 µ 1)	5 µ 3	0.58 - 0.58 - 0.58 - 0.62 - 0.64 - 0.64 - 0.64 - 0.66 - 0.66 - 0.66 - 0.68.
Boeuf . . . . (Inégalité globulaire très accentuée : Les gros globules ont : 6 µ 6 Les petits globules ont : 4 µ 1)	5 µ 2	0.58 - 0.58 - 0.58 - 0.58 - 0.60 - 0.60 - 0.60 - 0.60 - 0.62 - 0.62 - 0.62 - 0.62 - 0.62 - 0.64 - 0.64 - 0.64 - 0.64 - 0.66 - 0.66 - 0.66 - 0.66 - 0.66 - 0.66 - 0.66 - 0.66 - 0.68.
Mouton	4 µ 2	0.70 - 0.74 - 0.74 - 0.76 - 0.76 - 0.76.
Chèvre	3 µ 3	0.72 - 0.74 - 0.74.
Le Dromadaire, dont le globule est elliptique (grand diamètre 7 µ 5 , petit diamètre 4 µ 5), tient une place à part dans la série. Les résistances minima observées furent : 0,32 - 0,32 - 0,32 - 0,32 - 0,32 - 0,34 - 0,34		



Le tableau ci-dessus montre que :

Entre 7 µ 6 et 7 µ 2 , la résistance minima est entre 0,42 et 0,48
Entre 6 µ 6 et 6 µ , la résistance minina est entre 0,50 et 0,58
Entre 5 µ 6 et 5 µ 2 , - - - 0,58 et 0,68
Entre 4 µ 2 et 3 µ 3 , - - - 0.70 et 0,76

La dimension de l'hématie, en dehors de sa teneur en lipoïdes, semble donc jouer un rôle dans les variations de la résistance globulaire aux solutions chl rurées sodiques.

La surface de contact entre les globules et le liquide ambiant étant d'autant plus grande que les globules sont plus petits, il se peut que l'hémolyse soit facilitée par l'étendue de la surface de contact.

*
* *

Cette étude sur la résistance globulaire a été poursuivie chez les vertébrés à hématies nucléées. Nous avons expérimenté ici sur du sang artério-veineux (1). Pour établir les diamètres moyens des hématies et de leur noyau et pour rechercher la résistance, nous avons utilisé la même technique que précédemment.

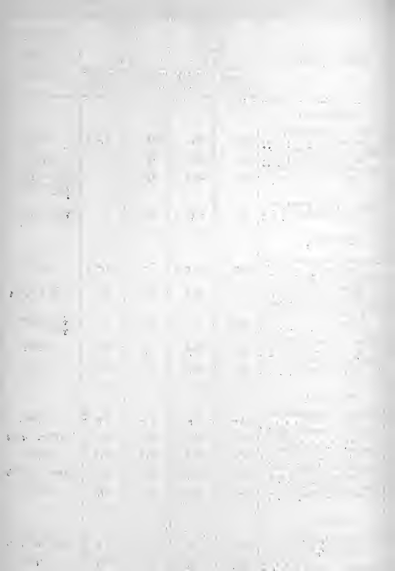
Conformément à ce que l'on pouvait prévoir, chez les vertébrés à hématies nucléées, on ne constate pas, entre la dimension de l'hématie et la résistance globulaire, un parallélisme semblable à celui qui s'observe chez les vertébrés à hématies anucléées. Les globules à noyau sont, en effet, très variables d'une espèce à l'autre, cette variabilité tenant en grande partie, à la constitution physico-chimique des plasmas où ils baignent qui diffèrent dans de larges proportions.

Nous rapportons seulement à titre documentaire, les chiffres ci-contre. En les examinant dans leur ensemble, on remarquera que, s'il n'y a pas parallélisme entre la dimension de l'hématie et la résistance globulaire, les résistances <u>minima</u> les plus fortes correspondent cependant, ici aussi, aux globules les plus volumineux (globules de batraciens et de reptiles).

---

(1) Seul, le sang d'autruche était du sang veineux.

ESPECES ANIMALES	DIAMETRES Moyens des Hématies en µ		DIAMETRES Moyens des Noyaux en µ		CHIFFRES des Résistances minima (Hémolyse Initiale).
	Grand diamètre	Petit diamètre	Grand diamètre	Petit diamètre	
BATRACIENS :					
Triton (Molge Poireti Gervais)	35 µ	19 µ	15 µ	8 µ 3	0,26.
Discoglosse (Discoglossus pictus Otth)	20	12,5	7,5	5	0,28
Grenouille verte (Rana esculenta L.)	20	12,5	7,5	5	0.24 - 0.24 - 0.26 - 0.28 - 0.30.
Crapaud (Bufo mauritanicus Schlegel)	20	12,5	8,3	5	0.24 - 0.24 - 0.30
REPTILES :					
Tarente (Tarentola mauritanica L.)	20 µ	12 µ 5	7 µ 8	6 µ 4	0,24.
Tortue d'eau douce (Clemmys leprosa Schweigger)	20	12,5	6,6	5	0,26 - 0,30.
Tortue terrestre (Testudo mauritanica Guichenot)	18,3	11,6	6,6	5	0.32 - 0.34 - 0.38.
Vipère (Vipera lebetina L. et var.)	18,3	12,5	6,6	4	0,40.
Couleuvre (Zamenis algirus Jan.)	18	13,3	6,6	4,5	0,38.
POISSONS :					
Rascasse (Scorpaena ustulata Lowe)	14 µ	9 µ 1	5 µ	3 µ 7	0,58.
Serran (Serranus gigas Cuv.)	14	8,3	5,3	3,7	0,52 - 0,56.
Barbeau (Barbus fluvialis)	13,8	8,8	5,1	3,3	0,40
Cyprin doré (Carassius auratus L.)	13,7	8,3	5,4	3,3	0,44 - 0,46.
Bogue commun (Box vulgaris Cuv.)	11,6	8,3	5	3,3	0,48
OISEAUX :					
Autruche d'Afrique (Struthio camelus)	15 µ 3	8 µ 3	5 µ 8	3 µ 3	0,42 - 0,42.
Pintade	12,5	6,6	5	2,5	0,52
Pigeon domestique	12	6,6	5,4	3,3	0,44-0,44-0,46
Poule	11.6	6,6	5	3,3	0,46
Moineau commun	10,8	6,6	5,8	2	0,44



EQUILIBRE HEMOLYTIQUE.

Recherches sur les hémolysines. Equilibre hémolytique. Gaz. des Hôp. 7 décembre 1911 (En collaboration avec M.Macaigne).

Les recherches récentes ont montré le rôle des hémolysines dans l'anémie, l'ictère, l'hémoglobinurie. Mais quelle valeur faut-il attribuer aux hémolysines que l'on constate en dehors de ces cas ?

Nous avons recherché systématiquement avec M.Macaigne les hémolysines (auto et isolysines) dans une série d'affections les plus disparates, faisant l'épreuve avec les sérums des malades du service pris indistinctement, au fur et à mesure de leur entrée à l'hôpital.

Sur cent seize sérums examinés nous avons obtenu cent onze résultats négatifs (ni iso ni autolysine) et 5 cas positifs.

Nous pouvons diviser ces résultats positifs en deux catégories :

1°- 2 cas (tuberculose pulmonaire à marche rapide entérite muco-membraneuse) où nous avons constaté une hémolyse massive, c'est-à-dire rouge foncé et durable, persistant les jours, les semaines suivants. Cette hémolyse s'accompagnait d'anémie.

2°- 3 cas (tuberculose à la première période - bronchite chronique - léger embarras gastrique fébrile) où nous avons reconnu une hémolyse rouge, mais moins intense cependant que dans les cas précédents. Cette hémolyse ne s'accompagnait pas d'anémie. Les jours suivants, sans que l'on constatât aucune modification appréciable ni dans l'état du malade, ni dans son sang, l'hémolyse ne se produisait plus. En somme, hémolysine moins active que l'hémolysine de la première catégorie, et, de plus, fugace, transitoire, apparaissant et disparaissant sans cause.

Il faut donc, nous semble-t-il, distinguer deux variétés d'hémolysines :

1°- Les hémolysines intenses et durables, déterminant leur action par une destruction globulaire: anémie, ictère ou hémoglobinurie;

2°- Les hémolysines moins intenses, fugaces, sans action. Nous avons constaté ces hémolysines dans des cas où l'état général était peu atteint.

Comment peut-on comprendre ces hémolysines fugaces ?

Il s'établit dans tout sérum un équilibre entre une



autohémolysine et une anti-autohémolysine. Les hémolysines passagères seraient dues à ce que l'équilibre est momentanément rompu; ces hémolysines, pour rappeler la phrase d'Erlich et Morgenroth, ne naissent pas, elles se montrent; puis l'équilibre se rétablit de nouveau.

La moindre réaction humorale doit suffire pour faire varier dans un sens ou dans l'autre l'équilibre.

Il faut retenir du point de vue de la clinique, qu'à côté des hémolysines durables - lesquelles ont un retentissement sur l'organisme se traduisant par une destruction globulaire sous quelque forme que ce soit: anémie, ictère, hémoglobinurie - il existe des hémolysines fugaces dues à une rupture passagère d'équilibre, ne se traduisant par aucune répercussion ni hématologique ni clinique sur l'organisme.

Du point de vue de la pathologie générale, le fait que nous sommes constamment dans un état d'équilibre entre une hémolysine et une antihémolysine rentre dans la grande loi biologique que formulait ainsi le professeur Roger : " Les organismes vivants sont toujours dans un état d'équilibre instable qui trouve son explication et sa cause dans les conditions mêmes de la vie."

ETALON HEMOLYSINIMETRIQUE

Etalon hémolysinimétrique. Paris médical mars 1912 p. 425 (En collaboration avec M. Macaigne).

Nous avons proposé, avec M. Macaigne, pour éviter les interprétations contradictoires dans l'appréciation des hémolysines, une échelle hémolysinimétrique, ayant l'avantage d'unifier les résultats.

FORME INTERMEDIAIRE ENTRE LES ICTERES HEMOLYTIQUES ACQUIS ET LES ICTERES HEMOLYTIQUES CONGENITAUX.-

Gaz. des Hôp., 15 Juillet 1911 (En collaboration avec M. Macaigne).

Depuis les travaux de MM. Chauffard et Widal et de leurs élèves on admet deux types bien définis d'ictères hémolytiques: les ictères congénitaux et les ictères acquis. Ces deux types ont des caractères cliniques et hématologiques qui les distinguent nettement.

Nous avons eu l'occasion d'observer avec M. Macaigne un cas qui nous a paru être un type intermédiaire.

Le malade dont il s'agissait était âgé de quarante-huit ans. Il était atteint depuis l'âge de 25 ans d'un ictère très variable d'intensité.

Ni son père ni sa mère n'avaient trace de jaunisse; mais il a connaissance de plusieurs cas d'ictère permanent du côté maternel; d'autre part, il eut un frère chez lequel on remarqua, dès les premières années, un teint franchement jaune; cet ictère persista toute la vie sans que le malade présentât aucun signe d'affection hépatique; il mourut d'accident.

Pas de signes d'intoxication biliaire. Rate considérablement hypertrophiée - Résistance globulaire très diminuée ($H^3 = 0,36$) Auto-agglutination des hématies.

En mettant notre malade au traitement par le protoxalate de fer, nous avons vu, au bout de quinze jours, le nombre de ses hématies s'élever de 1.870.000 à 4.100.000. C'est la seule modification qui s'est produite dans son état.

L'âge auquel est apparu l'ictère, le début, l'évolution par poussées, les crises douloureuses abdominales, enfin l'anémie; d'autre part, l'auto-agglutination des hématies, l'hypoglobulie intense, l'augmentation du diamètre des hématies, les signes de rénovation sanguine (anisocytose, polychromatophilie, myélocytes, hématies nucléées) tout prouve tant au point de vue clinique qu'au point de vue hématologique, que nous étions en présence d'un ictère hémolytique acquis. Mais il est un fait tout à fait remarquable: la notion d'antécédents ictériques héréditaires et collatéraux. C'est là un caractère qui nous a paru unique dans l'histoire des ictères hémolytiques acquis.

Comment interpréter le fait constaté ? Ne peut-on concevoir que notre malade ait eu, de par ses antécédents, une prédisposition congénitale à la fragilité globulaire - fragilité qui est restée pour ainsi dire latente jusqu'au jour où elle s'est manifestée sous l'influence d'une cause qui nous échappe (peut-être la toxicité des teintures employées dans l'usine où il travaillait) ?

Il y aurait donc lieu, entre les deux types d'ictères hémolytiques, l'un congénital et l'autre acquis, de faire place pour un type intermédiaire : ictère acquis mais avec prédisposition congénitale à la fragilité globulaire.

PROCESSUS HEMOLYTIQUES DANS L'ANEMIE DES TUBERCULEUX.

Anémie et hémolysine chez un tuberculeux. Gaz. des Hôp. 22 Juin 1911. (En collaboration avec M. Macaigne).

MM. Landouzy, Gougerot et Salin ont rapporté, dans la séance de l'Académie de médecine du 11 octobre 1919, l'observation d'un homme de trente-huit ans atteint de tuberculose pulmonaire à la période de ramollissement avec subictère, anémie très prononcée, réaction myéloïde intense. La résistance globulaire était diminuée. Il n'y avait pas d'hémolysine dans le sérum.

Les auteurs admettent l'hypothèse de "la nature bacillaire de cette fragilité globulaire déterminant l'hémolyse et, partant, l'anémie, le subictère et l'urobilinurie".

Nous avons eu l'occasion d'observer avec M.Macaigne un cas qui est à rapprocher du précédent. Il s'agit d'un tuberculeux, âgé de trente-cinq ans, avec ramollissement des sommets. Tuberculose à marche rapide. Le malade ne présentait pas de subictère. Sa rate était percutable sur trois travers de doigt.

Nous avons décelé chez lui la présence constante d'une isolysine et d'une autolysine.

Ces deux observations méritent d'être mises en parallèle: dans l'un et l'autre cas existe une anémie accentuée avec état hémolytique. Dans le premier, l'hémolyse est due à la fragilité globulaire sans hémolysine dans le sérum. Dans le second, l'hémolyse est imputable à une hémolysine dans le sérum sans fragilité globulaire.

Ces états hémolytiques doivent être vraisemblablement mis sur le compte de la bacillose qui dans un cas agit en fragilisant les globules, dans l'autre en déterminant dans le sérum l'apparition d'une substance globulicide.

PATHOGENIE DE LA FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE DES BOVINS EN ALGERIE.

Etude sur la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique des bovins en Algérie. Soc. de Path. Exot. Séance du 9 avril 1919 - Soc. de Biol. séance du 12 avril 1919. (En collaboration avec M. A. Lhéritier).

Les troupeaux de boeufs en Algérie sont parfois décimés par une affection que nous avons proposé avec M. Ed.

Sergent d'appeler fièvre bilieuse hémoglobinurique. Elle est caractérisée, dans sa forme la plus commune, par de la fièvre, de l'hémoglobinurie et de l'ictère. Parfois l'hémoglobinurie est le seul symptôme flagrant. D'autres fois, l'ictère résume toute l'affection. Le piroplasma bigeminum ne peut être invoqué comme agent causal de la maladie qu'exceptionnellement. Dans la grande majorité des cas, les examens de sang sont négatifs ou ne révèlent que des piroplasmes à petites formes, annulaires ou bacilliformes, qui se voient également chez les boeufs sains; les inoculations avec le sang des animaux malades restent négatives. A côté de la piroplasmose il y a donc lieu d'admettre une fièvre bilieuse hémoglobinurique dont l'agent causal est encore inconnu.

Nos recherches ont porté exclusivement sur la pathogénie de la maladie.

Les observations, prises à des époques différentes de l'affection, nous ont permis de suivre l'évolution de la maladie qui passe par un stade d'hémoglobinémie avec ictère, puis un stade d'ictère.

Les examens hématologiques nous ont montré qu'à l'origine de l'affection existe un processus hémolytique: au stade d'hémoglobinémie se constate une fragilité globulaire très accentuée.

A l'hémoglobinémie s'associe une anémie considérable avec rénovation sanguine nulle ou à peine ébauchée et s'accompagnant parfois d'hématies à granulations basophiles.

L'ictère est d'un type spécial, comparable à celui des ictères hémolytiques décrits en pathologie humaine.

La fragilité globulaire éclaire la symptomatologie de l'affection et en explique les étapes ; l'hémoglobine est mise en liberté, d'où hémoglobinémie avec hémoglobinurie; cette hémoglobine se transforme secondairement en pigments biliaires. La fragilité globulaire fait comprendre aussi comment la maladie est parfois uniquement hémoglobinurique, d'autres fois uniquement ictérique: l'intensité et la rapidité du processus hémolytique règlent la symptomatologie.

Ces faits, du point de vue de la pathologie générale, sont à rapprocher de ceux qui ont été observés en pathologie humaine dans certains cas d'hémoglobinurie, dans les ictères hémolytiques, dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique chez les paludéens: à l'origine se trouve le même processus hémolytique.

Il est d'autre part, intéressant de constater que la clinique montre ici ce que les expériences de MM. Lapicque et Vast, Lesné et Ravaut, Widal, Abrami et Brulé avaient réalisé dans des recherches d'un autre ordre : soit l'hémoglobinémie seule, soit l'ictère seul.

L'étude de la fièvre bilieuse hémoglobinurique des boeufs révèle ainsi dans la même affection les différentes conséquences de l'hémolyse: l'hémoglobinemie,l'ictère et l'anémie.

II

ETUDE HEMATOLOGIQUE DES ACCIDENTS SERIQUES.

Réactions sanguines multiples dans un cas d'accidents sériques : leucocytose avec mononucléose, précipitines, hémolysines, azotémie et troubles de la coagulation.- Remarques cliniques et hématologiques sur les accidents sériques. Soc. méd. des Hôp., 8 Décembre 1916.

Les érythèmes consécutifs à la sérothérapie s'accompagnent en général de deux modifications hématologiques: la formation de précipitines dans le sérum du sujet et l'augmentation du nombre des leucocytes.

Il est un autre trouble hématologique que nous avons eu l'occasion d'observer et qui, croyons-nous, n'a pas encore été indiqué au cours des accidents sériques: la rupture de l'équilibre hémolytique se manifestant par la présence d'une isolysine libre dans le sérum.

Enfin une azotémie passagère et un retard de la coagulation sont deux autres phénomènes que nous avons pu mettre en évidence.

Le malade qui a fait l'objet de notre étude a été en proie, après une injection de sérum antidysentérique, à un brusque déséquilibre hématologique portant sur ses leucocytes dont le nombre a augmenté (avec formule de mononucléose) et sur son sérum qui a contenu des anticorps précipitants et hémolysants. L'hémolysine a déterminé de l'anémie et du subictère. Enfin la coagulation était troublée et le sérum contenait de l'urée en quantité anormale.

Ce déséquilibre sanguin s'est accompagné d'érythèmes d'augmentation du volume de la rate et des ganglions ainsi que de troubles fonctionnels et généraux graves.

A propos de ce cas, nous avons fait une étude des symptômes hématologiques qui peuvent survenir au cours des accidents sériques.

Les faits que nous avons rapportés montrent qu'il peut se produire, au cours des accidents sériques, des troubles hématologiques multiples portant sur le <u>sérum</u> qui contient alors des précipitines et des hémolysines et dont la composition chimique se modifie, sur les <u>globules rouges</u> dont le nombre diminue du fait de l'hémolysine, sur les <u>globules blancs</u> dont le nombre augmente et dont la formule s'inverse, enfin sur la <u>coagulation</u> qui subit un retard. En un mot, il peut se produire un <u>déséquilibre sanguin total</u>.

III

ETUDE HEMATOLOGIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE D'UN CAS D'HEMOPHILIE SPORADIQUE AVEC ANEMIE MORTELLE.-

Un cas d'hémophilie sporadique avec anémie mortelle. Etude hématologique et anatomo-pathologique. - Injections de peptone de Witte. (En collaboration avec M. de Massary).



Maladies du Coeur

I

PATHOGENIE DU FAUX RETRECISSEMENT MITRAL DANS L'INSUFFISANCE AORTIQUE ET LA SYMPHYSE DU PERICARDE.

Faux rétrécissement mitral dans l'insuffisance aortique et la symphyse du péricarde. Sa pathogénie. Bull. de la Soc. Anat. oct. 1912. (En collaboration avec M. Macaigne).

Jaillet - Pathogénie du faux rétrécissement mitral dans l'insuffisance aortique et la symphyse du péricarde. Thèse de Paris 1913.

Nous avons avec M. Macaigne fait la critique des diverses pathogénies invoquées pour expliquer le faux rétrécissement mitral, et nous avons dirigé les études de M.Jaillet sur ce sujet, études qu'il a consignées dans sa thèse.

Il nous a semblé qu'aucune des théories proposées ne donnait sur la genèse du souffle de Flint une explication suffisante et rationnelle.

Etudiant très minutieusement un cas de pseudo-rétrécissement mitral, tant du point de vue clinique que du point de vue anatomopathologique, et reprenant les diverses observations anatomiques jusqu'ici publiées, nous sommes arrivé aux conclusions suivantes :

Sur 19 cas, dix-sept fois est mentionnée l'hypertrophie du coeur avec épaississement de la valvule mitrale.

Ces deux éléments vont toujours, ou presque toujours de pair; ils semblent donc indispensables puisque presque constants. Il n'y a pas lieu d'attribuer une place plus importante à l'un qu'à l'autre puisque dans toutes les observations on les trouve l'un et l'autre associés.

Ainsi sont réduites à néant les pathogénies invoquées soit en faveur de l'hypertrophie cardiaque seule, soit en faveur de l'épaississement de la valvule mitrale seule. Il faut l'un et l'autre, puisque toujours, ou presque toujours, ces deux éléments se trouvent réunis.

Quant aux autres pathogénies, elles ne tiennent pas devant la constatation des faits.

Hypertrophie du ventricule gauche et épaississement de la valvule mitrale, telles sont les deux causes presque constantes du pseudo-rétrécissement mitral puisqu'on les rencontre dans 89,9 % des cas.

La dilatation n'est notée que rarement dans les

observations. Elle n'est signalée implicitement que dans quatre des cas. L'hypertrophie étant l'élément capital pouvait masquer cette dilatation aux yeux d'observateurs peu prévenus; d'autre part cette dilatation pouvait n'être que relative.

Dans la constatation des faits précédents, il nous semble que l'on puisse interprêter ainsi le souffle de Flint.

Le ventricule gauche hypertrophié ne revient pas, après la systole, passivement à son expansion diastolique: la diastole est active. Le sang est par là même aspiré énergiquement vers le ventricule. Pour expliquer cette aspiration énergique, il faut vraisemblablement qu'un certain degré de dilatation s'associe à l'hypertrophie.

Pendant cette diastole active, la valvule mitrale, épaissie et maintenue en tension, sous la poussée du flot sanguin aspiré énergiquement par le ventricule hypertrophié, entre en vibration : d'où production du souffle présystolique, du souffle de Flint.



II

GROS INFARCTUS HEMORRAGIQUE DU MYOCARDE SANS AUCUN SIGNE CLINIQUE.-

Soc. anat. Octobre 1912. (En collaboration avec M. Macaigne).

Une grosse oblitération coronarienne avec énorme infarctus consécutif ne s'est révélée par aucun signe clinique. Dans la plupart des cas, d'après René Marie, l'infarctus se manifesterait par des accès d'angine de poitrine ou par des phénomènes d'asystolie aigüe; mais la mort subite due à une syncope peut se voir et Réné Marie en rapporte un cas; il s'agit d'un infarctus chez un diabétique mort d'une façon rapide sans avoir jamais présenté d'accès d'angine de poitrine.

MM. Roussy et Ameuille prétendent que l'infarctus chez le vieillard est une lésion beaucoup plus fréquente qu'on le ne croit généralement; mais elle demande à être recherchée méthodiquement à l'autopsie en faisant des coupes transversales du coeur (Brault et René Marie). Pour Roussy et Ameuille, les infarctus seraient le plus souvent silencieux et il n'y aurait aucun rapport entre l'étendue des lésions myocardiques et les symptômes observés durant la vie.

Le fait que nous avons rapporté avec M. Macaigne est un exemple de ces cas absolument latents, malgré la grande étendue de la lésion myocardique. Ainsi sclérose et thrombose coronariennes et, consécutivement, altération du myocarde peuvent s'accomplir sans qu'aucun signe clinique ne vienne les révéler.

III

RETRECISSEMENT CONGENITAL DE L'ARTERE PULMONAIRE-
MORT A 57 ANS.

Rétrécissement congénital de l'artère pulmonaire. Diabète pancréatique. Mort à 57 ans. Bull. de la Société Anat. novembre 1911.

Il est de notion courante que le rétrécissement congénital de l'artère pulmonaire ne permet guère de survie au-delà de vingt ans, trente ans au plus.

Dans notre cas, la malade a vécu jusqu'à l'âge de 57 ans.



Maladies du Peritoine

PATHOGENIE DES EPANCHEMENTS CHYLIFORMES DU PERITOINE.

Sur un cas d'ascite lactescente graisseuse. Soc. méd. des Hôp. Séance du 29 Octobre 1911. (En collaboration avec M. Macaigne).

Donzé - Contribution à l'étude des épanchements chyliformes du péritoine. Thèse de Paris 1912.

Nous avons fait avec M. Macaigne l'étude clinique et anatomo-pathologique complète d'un cas d'ascite lactescente. Les constatations anatomiques que nous avons faites nous ont permis de mettre en lumière une pathogénie nouvelle de ces épanchements chyliformes. Nous avons fait, d'autre part, et fait faire à Donzé dans sa thèse une analyse critique détaillée des diverses pathogénies proposées jusqu'ici pour expliquer ces épanchements.

Le principal intérêt de notre observation réside dans la nature des lésions qui ont engendré la forme graisseuse de l'ascite.

La lésion se résume dans l'existence d'une néo-membrane fibroïde tapissant la face supérieure du foie et doublant tout le péritoine de la paroi abdominale antérieure. Cette néo-membrane présentait ceci de particulier: elle se dédoublait facilement, et, de la surface du foie ainsi que du péritoine pariétal, on pouvait décoller un feuillet fibroïde blanchâtre parsemé de petits points jaunâtres.

L'examen histologique nous a montré que ce feuillet détaché était composé de lames fibreuses, d'une vitalité profondément troublée, et présentant en de nombreux endroits les caractères d'une véritable nécrose, c'est-à-dire perte des affinités colorantes: aspect grisâtre, déformation, état amorphe et granuleux; et, comme dernier terme de cette dégénérescence, apparaissaient des gouttelettes graisseuses, réunies en amas plus ou moins denses (correspondant aux taches jaunes), et diffusant entre les feuillets fibreux jusqu'à la surface libre pour se déverser dans la cavité péritonéale.

Nous insistons sur ce fait que les gouttelettes de graisse dérivaient d'une nécrose du tissu conjonctif et non d'une dégénérescence cellulaire, car, ni dans les taches graisseuses ni dans leur voisinage, on ne voyait de formes cellulaires.

Ce fait présente, à notre avis, une grande importance, parce qu'il permet de remettre en discussion la pathogénie admise de l'origine de la graisse dans les ascites lactescentes.

Actuellement on admet, avec M. Jousset, que les

ascites lactescentes relèvent d'une triple pathogénie :

1°- Elles peuvent être dues à une rupture des chylifères (tout à fait exceptionnelle) ou à une compression des chylifères (discutable pour Jousset);

2°- A une diapédèse, au niveau des racines intestinales du canal thoracique, de leucocytes chargés de graisse qui subiraient dans la cavité péritonéale la leucolyse (tel est le cas des ascites lactescentes au cours des cirrhoses);

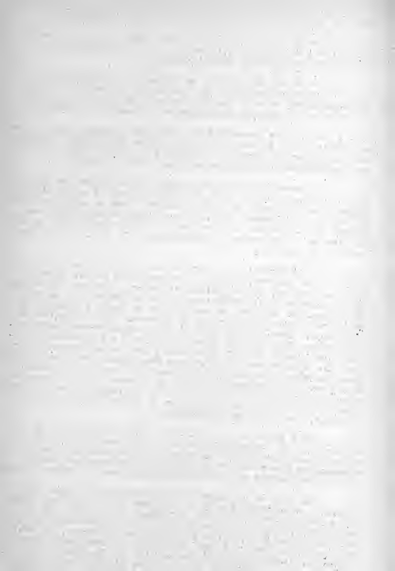
3°- Elles peuvent être d'origine inflammatoire; elles se voient alors au cours des péritonites chroniques (cancéreuses, tuberculeuses, alcooliques). Il s'agit dans ce cas de désintégration granulo-graisseuse des leucocytes.

En somme, si l'on en excepte les ascites par rupture des chylifères, tout à fait exceptionnelles, il s'agirait toujours d'un phénomène de leucolyse, et c'est au sein du liquide ascitique lui-même que les leucocytes exsudés dégénéreraient et subiraient une destruction d'où résulterait la mise en liberté de gouttelettes graisseuses. De là l'aspect lactescent du liquide.

Cette théorie est sans doute applicable aux cas étudiés par M. Jousset, dont les observations de MM. Widal et Prosper Merklen, de MM. Achard et Laubry, sont une confirmation; elle ne l'est certainement pas au nôtre. Ici on voit où la graisse se forme et aux dépens de quels éléments; et on la voit, une fois formée, se déverser dans la cavité péritonéale. Sans doute, dans l'examen après centrifugation du liquide citrin, nous avons trouvé de la lymphocytose; quand le liquide devint lactescent, nous avons encore constaté des lymphocytes avec de gros mononucléaires, dont quelques-uns même nous ont semblé granuleux; mais cette leucocytose était peu abondante et rien ne prouve que ces leucocytes aient contribué à la formation de la graisse; peut-être cherchaient-ils à exercer, aux dépens de cette graisse, corps étranger, leur rôle de phagocytes.

Dans notre cas le rôle de leucolyse nous paraît négligeable en comparaison de celui qui revient à la fonte nécrotique et granulo-graisseuse de la membrane. C'est le déversement incessant de gouttelettes graisseuses dans la cavité péritonéale qui donne à l'ascite son caractère spécial.

On peut se demander si le mécanisme que nous avons constaté ne pourrait pas être attribué à tous les cas d'ascites lactescentes d'origine inflammatoire. A l'appui de cette hypothèse, nous pouvons citer une constatation anatomique analogue à la nôtre. Il s'agit de la plèvre, il est vrai, mais les deux cas sont comparables. Dans cette observation de pleurésie chyliforme publiée par M. Debove en 1881, la plèvre, épaissie de plusieurs millimètres, était jaunâtre et rappelait l'aspect d'une aorte légèrement athéromateuse. Cette paroi était formée de couches fibreuses stratifiées contenant dans leurs intervalles de fines granulations graisseuses, semblables à celles de l'épanchement



pleurétique et accumulées en certains endroits au point de former à la surface de véritables taches.

L'auteur s'est abstenu de toute hypothèse concernant son cas de pleurésie chyliforme, toute explication lui paraissant hasardée. Par analogie avec notre cas, il est légitime de faire provenir la graisse pleurale de la fonte graisseuse des couches fibreuses recouvrant la plèvre.

Malheureusement, dans tous les cas d'ascite lactescente les recherches microscopiques n'ont porté que sur l'exsudat; nulle part nous n'avons trouvé mention de l'examen histologique des néomembranes; sans doute la banalité des lésions n'orientait pas la curiosité dans cette direction; d'ailleurs nous-mêmes nous n'y aurions pas songé davantage si notre attention n'avait été mise en éveil par le décollement de la membrane péritonéale et si la constatation de grains jaunes dans son épaisseur ne nous avait suggéré l'idée d'en rechercher la nature.

Quoi qu'il en soit, les deux seules observations d'épanchement lactescent dans lesquelles l'examen histologique de la séreuse enflammée ait été pratiqué ont révélé la présence d'amas graisseux dans l'épaisseur de la néomembrane. Cela nous autorise à supposer qu'il a pu en être de même dans les autres cas analogues, ou tout au moins à demander aux observations ultérieures une étude histologique attentive du péritoine. Or, la péritonite chronique existe dans la majeure partie des observations d'ascites chyliformes suivies d'autopsie; presque toutes les observations mentionnent des fausses membranes organisées avec adhérences ou des plaques laiteuses friables tapissant par places le péritoine. L'hypothèse qu'émettait en 1884 M. Letulle est donc actuellement démontrée: les lésions inflammatoires chroniques représentent l'un des éléments les plus constants de la genèse des épanchements chyliformes.

En résumé, sans nier que la graisse émulsionnée dans l'ascite lactescente d'origine inflammatoire puisse provenir, comme le supposait M. Letulle, de la régression granulo-graisseuse de la fibrine et des leucocytes épanchés, - hypothèse que les constatations de M. Jousset, en ce qui concerne les leucocytes, est venue fortement étayer, - nous croyons que, dans nombre de cas, il y a lieu d'admettre un autre processus pathogénique, ou tout au moins un processus évoluant de pair avec l'autre, et de chercher l'origine de la graisse dans la dégénérescence graisseuse de la néomembrane péritonéale elle-même.

Resterait à déterminer la cause de cette nécrose de la fausse membrane. On peut supposer qu'un trouble de nutrition aussi profond a pour origine une gêne circulatoire, une thrombose peut-être, dans les vaisseaux de la paroi dont dépend la circulation du péritoine épaissi. La phase hémorragique, qui dans notre cas, a suivi la phase séreuse de l'ascite et a précédé sa phase lactescente, viendrait à l'appui de cette hypothèse.

MALADIES DU SYSTEME NERVEUX

I

DE LA CONTRACTURE DANS LA MALADIE DE FRIEDREICH.

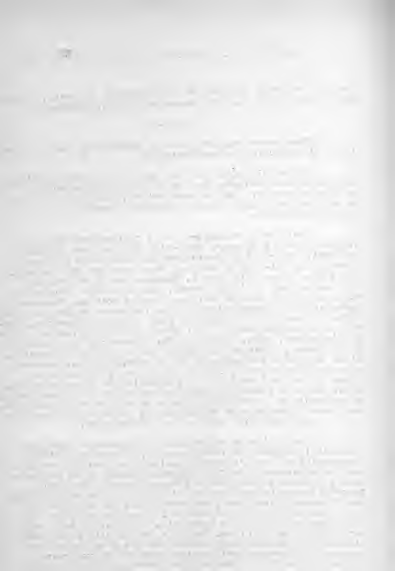
Comptes rendus de la Société de Neurologie de Paris, séance du 25 avril 1912. (En collaboration avec M. Souques.)

Nous avons rapporté avec M. Souques un cas de maladie de Friedreich avec contractures.

Il est classique de dire que la tonicité musculaire est normale ou diminuée dans la maladie de Friedreich et qu'on n'y rencontre pas de contracture, bien que le signe de Babinski et l'atteinte des faisceaux pyramidaux y soit presque constants.

Quel est le mécanisme de la contracture que nous avons observée ? Pourquoi fait-elle généralement défaut ? Pourquoi, malgré la dégénération habituelle des faisceaux pyramidaux, est-elle si souvent remplacée par de l'hypotonie ? Nous avons émis avec M. Souques une hypothèse. Le cerveau exerce, à l'état normal, une influence frénatrice sur les centres moteurs spinaux, par la voie des faisceaux pyramidaux. La dégénération de ces faisceaux atténuera donc cette influence, et la moelle, plus livrée à elle-même, verra son tonus augmenter, à tel point que la contracture pourra s'ensuivre. Mais, d'autre part, l'atrophie des racines postérieures, diminuant le nombre dt la qualité des excitations apportées incessamment de la périphérie aux centres moteurs spinaux pour alimenter leur tonus, diminuera ce tonus et tendra à empêcher la production de la contracture. Ainsi ces deux facteurs, dégénération de la voie pyramidale, et atrophie de la voie radiculaire sensitive se contrebalancent dans la maladie de Friedreich et tendent à neutraliser leur action respective sur le tonus musculaire.

Pour qu'ils se compensent, c'est-à-dire pour que la tonicité musculaire reste normale, il faut que l'effet "hypotonifiant" de l'atrophie radiculaire postérieure neutralise exactement l'effet "hypertonifiant" de la dégénération pyramidale. Cette sorte d'équation doit être rare. Tantôt l'atrophie radiculaire l'emporte sur la dégénération des faisceaux pyramidaux, autrement dit, la première est relativement forte par rapport à la seconde qui reste faible; dans ce cas, il y a hypotonie, et c'est un fait souvent signalé en clinique. Tantôt - le cas doit être exceptionnel - la dégénération pyramidale est très marquée par rapport à l'atrophie radiculaire postérieure qui reste légère; alors il y a contracture, parce que l'action frénatrice du cerveau sur la moëlle se trouve presque supprimée ou du moins très diminuée et que des incitations périphériques restent presque normales en quantité et qualité.



On peut, du reste, admettre diverses combinaisons en plus ou en moins, des deux facteurs antagonistes (dégénération pyramidale et atrophie radiculaire) pour expliquer les degrés différents soit de la contracture, soit de l'hypotonie.

Notre hypothèse peut s'appuyer sur les résultats de l'opération de Förster, laquelle, en sectionnant les racines postérieures, c'est-à-dire en supprimant l'afflux sensitif périphérique, amène la disparition de la contracture dans les muscles correspondants.

II

L'AREFLEXIE TENDINEUSE.

Etude par la méthode graphique d'un cas d'aréflexie tendineuse. Soc. méd. des Hôp. Séance du 6 Juillet 1917. (En collaboration avec M. Pagniez).

Les auteurs classiques signalent que, chez de très rares sujets normaux, on peut voir les réflexes tendineux faire défaut. Des sujets présentant cette anomalie, à laquelle on a donné le nom d'aréflexie, ont été à diverses reprises présentés à la Société de Neurologie.

Nous avons eu avec M. Pagniez l'occasion de soigner pour une scarlatine un jeune soldat qui était un type d'aréflexie tendineuse. La connaissance des très intéressants travaux de M. Strohl, de MM. Guillain et Barré, nous a incités à étudier, par la méthode graphique, les réflexes tendineux de ce jeune homme.

Dans l'ensemble, les graphiques fournis par l'étude des réflexes chez ce sujet sont absolument analogues à ceux qu'a donnés l'étude des réflexes chez les tabétiques. Ici comme là, l'étude graphique montre qu'à l'abolition clinique correspond une abolition vraie totale ou subtotale de la secousse réflexe.

Certains cas d'aréflexie ont donc une réalité indiscutable pour lesquels l'emploi de la méthode graphique ne laisse place à aucun doute.

Quelle est maintenant la signification de cette anomalie ?

On ne saurait qu'émettre des hypothèses, les causes devant être différentes suivant les sujets. Nous avons voulu simplement apporter avec M. Pagniez, à l'étude de l'aréflexie isolée la contribution d'une observation où l'emploi de la méthode graphique a permis de corroborer un diagnostic qui, jusqu'à présent, ne reposait que sur la seule constatation clinique et qui pouvait, dès lors, toujours rester sujet à discussion.

III

TABES

ARTHROPATHIE à type tabétique du genou, avec signe d'Argyll et lymphocytose rachidienne, sans aucun autre symptôme de tabes - Soc. de Neurologie, Séance du 7 Décembre 1911. - (En collaboration avec M. de Massary).

DU TRAITEMENT DES CRISES GASTRIQUES TABETIQUES PAR L'ELONGATION DU PLEXUS SOLAIRE.-

Soc. de Neurologie, Séance du 7 novembre 1912. (En collaboration avec M. Souques.)

Nous avons montré avec M. Souques à la Société de Neurologie un tabétique qui, pour des crises gastriques, avait été traité sans succès par l'élongation du plexus solaire, et nous avons fait suivre cette présentation des réflexions suivantes :

En somme, sur six cas connus de nous, quatre récidives immédiates, une récidive éloignée, une guérison ne datant que d'un mois chez un malade qui avait un ulcère certain de l'estomac et qui n'était probablement pas atteint de tabes.

D'autre part, on ne peut pas dire que l'opération ait été tout à fait étrangère à la mort de deux malades survenue deux mois à deux mois et demi après l'intervention, malades chez lesquels il y avait eu, du reste, récidive immédiate.

Tel est, jusqu'ici, le bilan de cette thérapeutique. Il est impossible, évidemment, étant donné le petit nombre d'observations actuellement connues, de porter un jugement définitif sur la valeur de cette opération. Mais il faut, à notre avis, faire de grosses réserves et sur son innocuité et sur son efficacité.

IV

UN CAS D'ATROPHIE MUSCULAIRE ARAN-DUCHENNE D'ORIGINE SYPHILITIQUE

Soc. de Neurologie. Séance du 6 Mars 1913 (En collaboration avec M. Souques).

Il y a vingt ans, M. Raymond, à propos d'une observation personnelle, attirait l'attention sur l'origine syphilitique possible de l'amyotrophie Aran-Duchenne. Depuis cette époque, un certain nombre d'observateurs ont publié des faits en faveur d'une telle origine.

L'origine syphilitique de l'atrophie musculaire ne paraît pas douteuse dans notre cas. Le malade a contracté la syphilis, quelques années avant le début de l'amyotrophie. De puis, son liquide céphalo-rachidien présente une lymphocytose très marquée et la réaction de Wassermann est chez lui nettement positive. Etant données ces constatations, et en l'absence de toute autre cause pathologique, il est permis de conclure à l'origine syphilitique des accidents.

Cette conclusion comporte une sanction thérapeutique.



V

PARALYSIE SATURNINE GENERALISEE AYANT DEBUTE PAR LE TYPE BRACHIAL AVEC LYMPHOCYTOSE RACHIDIENNE.-

Soc. méd. des Hôp. Séance du 19 janvier 1912. - (En collaboration avec M. de Massary.

La paralysie saturnine du type supérieur ou brachial est rare, elle succède presque toujours à la paralysie du type antibrachial et n'est le plus souvent qu'une étape de la paralysie saturnine généralisée.

Exceptionnelles sont les paralysies saturnines qui débutent par les muscles du groupe Duchenne-Erb, lequel constitue le type supérieur ou brachial.

L'observation que nous avons rapportée avec M. de Massary, est un de ces cas de paralysie saturnine généralisée qui a débuté par les muscles du groupe Duchenne-Erb et qui, tout en restant extrêmement prédominant sur ces muscles, a secondairement atteint les muscles du groupe antibrachial, a touché légèrement les muscles du groupe Aran-Duchenne, enfin les membres inférieurs.

La ponction lombaire a montré que le liquide céphalo-rachidien était très hypertendu, s'écoulant en jet ; il contenait 6, 8,lymphocytes par millimètres cube à la cellule de Nageotte. La réaction de Wassermann était négative avec le sérum et le liquide céphalo-rachidien, on peut en conclure que cette lymphocytose est due au saturnisme.

Nous avons fait suivre cette observation des considérations suivantes :

Sans revenir sur la question de la nature même de la paralysie saturnine, nous ne pouvons pas oublier les anciennes discussions sur l'origine médullaire ou périphérique de cette paralysie; ce souvenir nous est rappelé par les résultats de la ponction lombaire, qui nous montre maintenant la fréquence de la réaction méningée dans l'intoxication saturnine. Certes, les travaux de Duménil, de Lancereaux, de Gombault, de Westphal, de Dejerine, de Mme Dejerine et d'autres ont définitivement démontré que la paralysie saturnine est due à une névrite; mais cette névrite elle-même n'est-elle pas singulièrement favorisée par la réaction méningée qu'indique la lymphocytose rachidienne ?

Cliniquement, la localisation de la paralysie, à type radiculaire si fréquent, la symétrie de l'affection,

le peu d'intensité des troubles sensitifs impriment, comme le disaient Erb. Remak et d'autres, un "cachet spinal" à la paralysie saturnine.

Ne pourrait-on concilier les deux opinions jadis discutées et répudier l'exclusivisme actuel ? Certes, la névrite périphérique jouerait toujours le rôle prépondérant mais une cause centrale, une réaction méningée, avec les lésions radiculaires qu'elle comporte, aurait un rôle, prédisposant ou adjuvant, qu'il serait peut-être illogique d'oublier.

VI

UN CAS DE MENINGITE CEREBROSPINALE A PARAMENINGOCOQUES. SEROTHERAPIE. GUERISON.-

Soc. méd. des Hôp. Séance du 23 Juin 1914. - (En collaboration avec M. Brodin).

Cette observation est une des premières ayant montré d'une façon éclatante l'action du sérum antiparaméningococcique de Dopter et la façon dont il faut, en clinique, l'appliquer quand le sérun antiméningococcique n'a pas donné de résultat.



VII

PARATYPHOIDE A COMPLIQUEE AU PREMIER SEPTENAIRE D'APHASIE ET DE MONOPLEGIE DROITE.EPILEPSIE TARDIVE CONSECUTIVE.-

Annales de médecine Mars-Avril 1918 (En collaboration avec M. Pagniez).

Les complications nerveuses au cours des fièvres paratyphoïdes paraissent avoir été rarement observées. Le cas que nous avons rapporté avec M. Pagniez, nous a semblé intéressant à plus d'un titre.

Il apporte d'abord au dossier de la fièvre paratyphoïde A un très bel exemple de complications nerveuses absolument semblables à celles que l'on connaît de longue date dans la symptomatologie de la fièvre typhoïde à bacilles d'Eberth. C'est une nouvelle démonstration de l'identité des symptômes et des complications des fièvres paratyphoïdes et de la fièvre typhoïde.

Mais, envisagée indépendamment de cette particularité, notre observation prête encore à divers commentaires.

Elle est curieuse par la limitation de la lésion initiale, lésion que nous pouvons en toute certitude situer au pied de la 3ᵉ frontale et à la partie inférieure des frontale et pariétale ascendantes. L'intégrité complète du membre inférieur droit, alors que la face et le membre supérieur étaient fortement atteints par la paralysie, indique la limitation d'une lésion qui devait être un petit foyer de ramollissement par artérite.

Malgré l'importance des phénomènes d'aphasie du début, la régression a été à peu près complète en quelques mois. Il faut remarquer qu'on a eu affaire à une aphasie presque exclusivement motrice d'emblée.

Enfin cette observation, en raison des circonstances qui nous ont permis de suivre pendant longtemps le malade, nous a fait saisir le rôle d'une infection dans la genèse d'une épilepsie. On sait combien d'épilepsies ont une origine indéterminée; pour la plupart des cas de cette maladie on en est réduit aux interprétations de probabilité. Il est rare de pouvoir suivre la filiation des accidents comme nous l'avons pu faire ici, filiation qui se résume ainsi: infection paratyphoïde, artérite, foyer de ramollissement limité de la zone psychomotrice, réaction méningée de voisinage, processus de cicatrisation avec sclérose probable consécutive et déclanchement d'un processus d'épilepsie par action irritante de voisinage.

MALADIES DU SYSTEME OSSEUX

I

MALADIE DE PAGET.

LA MALADIE DE PAGET EST-ELLE D'ORIGINE SYPHILITIQUE?

Réaction de Wassermann dans la maladie osseuse de Paget, Soc. méd. des Hôpitaux, Séance du 24 Janvier 1913. (En collaboration avec MM. Souques et Barré).

La syphilis, héréditaire ou acquise, est-elle la cause de la maladie, osseuse de Paget ? A cette question il n'a pas été donné jusqu'ici de réponse définitive.

Il nous a semblé que la recherche systématique de la réaction de Wassermann dans tous les cas de maladie de Paget pourrait peut-être éclairer la pathogénie de cette affection. Si dans un nombre important de cas on constatait un fort pourcentage de réactions de Wassermann positives, ce serait un argument de grande valeur en faveur de l'origine syphilitique de l'affection. Il est vrai que constater un Wassermann positif chez un pagétique ne signifie pas _a priori_ que l'ostéite déformante soit d'origine syphilitique, mais il n'en est pas moins vrai que, si l'on arrivait à une proportion imposante d'examens positifs, on pourrait en conclure que la syphilis est à l'origine de cette affection, de même que la constatation d'une réaction de Wassermann positive chez la grande majorité des tabétiques, qui est venue fournir un argument de plus en faveur de l'origine syphilitique du tabes, eût suffi à la démontrer si Erb et Fournier ne l'eussent déjà fait en se basant sur l'étude des antécédents.

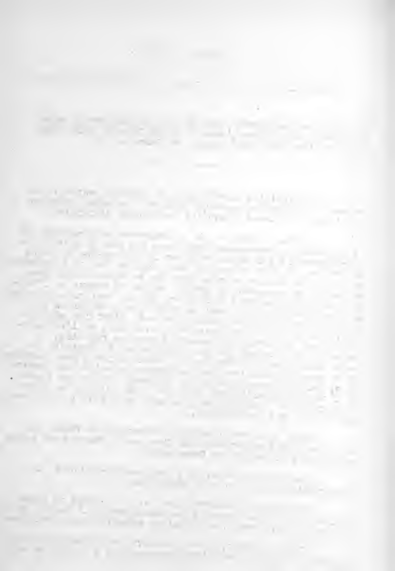
Dans cinq cas d'ostéite déformante de Paget que nous avons pu étudier avec MM. Souques et Barré nous avons recherché la réaction de Wassermann.

Sur ces cinq cas, il y eut trois réactions de Wassermann positives et deux négatives.

Nous avons recherché les cas de maladie de Paget publiés où la réaction de Wassermann avait été faite. Nous en avons trouvé neuf: sept étaient négatifs, deux positifs.

Donc, en tout, 5 cas positifs et 9 négatifs. Par conséquent un peu plus d'un tiers des cas a fourni un résultat positif.

Il serait spécieux de vouloir tirer une conclusion



quelconque d'une pareille statistique. Néanmoins il semble bien, par l'examen de ces résultats, que l'origine syphilitique de la maladie de Paget est loin d'être un fait démontré.

MALADIE OSSEUSE DE PAGET. PRESENTATION DU SQUELETTE ET DON DE CE SQUELETTE AU MUSEE DUPUYTREN.-

Soc. Anat. Février 1912 (En collaboration avec M.de Massary).



II

ECTRODACTYLIE

Un cas d'ectrodactylie et de syndactylie bilatérales et symétriques chez une jeune Saharienne . Revue anthropologique, Septembre 1911.

Nous avons examiné dans la région du sud de Biskra une enfant de dix ans, née près de Biskra, qui présentait une ectrodactylie portant sur les quatre membres et d'une symétrie presque parfaite, avec syndactylie du pouce et de l'index des deux mains.

Son père et sa mère, originaires de Touggourt, ne présentaient ni déformations osseuses ni stigmates de syphilis.

MALADIES PAR CARENCE

PATHOGENIE DE L'OEDEME DU BERIBERI.

Elimination chlorurée dans deux cas de béribéri à forme oedémateuse. Annales de Médecine. Janvier - Février 1917. (En collaboration avec M. Pagniez).

La névrite béribérique peut revêtir deux formes, selon qu'elle s'accompagne ou non d'oedèmes: la forme sèche ou la forme oedémateuse.

Ayant eu l'occasion d'observer deux Soudanais atteints de béribéri avec oedèmes, nous avons été frappés avec M. Pagniez, par l'aspect particulier et la consistance spéciale de cet oedème béribérique qui ne ressemblait en rien à l'oedème des cardiaques ou des rénaux. Aussi avons-nous été incités à rechercher si ces oedèmes béribériques avaient le même écanisme d'apparition ou de disparition que celui des oedèmes rénaux, s'ils étaient conditionnés par une rétention chlorurée analogue à celle des brightiques, enfin si le rein avait une part dans leur formation.

Afin d'étudier la nature de cet oedème, nous avons suivi la technique qui a permis à MM. Widal, Lemierre et Javal de montrer le rôle de la rétention chlorurée dans la pathogénie de l'oedème brightique. Nos malades furent soumis à un régime pauvre en chlorures et le bilan de leurs échanges chlorurés fut établi chaque jour.

A partir du moment où un de ces malades fut soumis à un régime déchloruré, il se fit, dès le premier jour, une débâcle urinaire avec élimination d'une grande quantité de chlorures. Les jours suivants, la quantité d'urine diminua mais resta cependant supérieure à la quantité de liquide absorbée; le taux des chlorures éliminés continua à être élevé, En même temps, il se produisait une fonte des oedèmes. Le bilan des chlorures, jusqu'au jour où l'équilibre chloruré fut atteint, prouve que le malade, à son entrée à l'hôpital, faisait une rétention chlorurée de 70 à 80gr. environ.

Constatation semblable pour le second malade.

Ainsi, dans ces deux observations, il s'agissait d'oedèmes dus à la rétention chlorurée. En effet, il a suffi de mettre ces malades au régime déchloruré pour constater la disparition progressive des oedèmes avec décharge simultanée des chlorures dans les urines. Ces oedèmes béribériques se comportent donc d'une façon identique aux oedèmes brightiques. Dans l'oedème du béribéri, comme dans l'oedème de la néphrite, existe une imperméabilité du rein aux chlorures.

L'adultération fonctionnelle du rein nous a encore

été démontrée par les recherches suivantes: présence d'albumine et de globules rouges dans le sédiment urinaire, disparition avec la poussée adémateuse; élévation du coefficient d'Ambard et prolongation de la durée d'élimination de l'iodure; enfin dans un des deux cas augmentation du taux de l'urée sanguine.

*
* *

L'étude de ces deux cas nous semble pouvoir contribuer à éclairer la pathogénie de l'oedème béribérique.

Cet oedème, ainsi que le signalent les observateurs qui ont étudié le béribéri, a des caractères spéciaux de consistance et de rénitence. Chez les deux malades que nous avons étudiés avec M. Pagniez, ces caractères étaient des plus accusés et résultaient du siège de l'infiltration qui, au lieu d'être à prédominance sous-cutanée comme le sont les infiltrations oedémateuses des cardiaques et des brightiques, était avant tout musculaire. De là provient la conservation de la morphologie d'ensemble des membres, la difficulté à provoquer avec le doigt un godet dans l'oedème et l'absence de gonflement des bourses et de la verge.

Nos observations montrent que l'oedème béribérique, comme l'oedème brightique, est déterminé par la rétention chlorurée due à une imperméabilité rénale. Ces deux variétes d'oedèmes sont donc de même nature et ont un même mode de formation.

Mais il paraît hors de doute que la localisation si spéciale de l'oedème béribérique soit conditionnée par la névrite. Vraisemblablement les lésions des filets nerveux à action vaso-motrice et trophique tiennent sous leur dépendance les troubles osmotiques qui localisent l'oedème: c'est la localisation de l'oedème qui est à proprement parler béribérique.

M. Noël Fissinger, dans d'autres cas de béribéri, a constaté l'exactitude de ces faits.

TABLE DES MATIERES